

European Patent Office
Postbus 5818
2280 HV RIJSWIJK
NETHERLANDS
Tel. +31 (0)70 340-2040
Fax +31 (0)70 340-3016

RECEIVED



MAR 17 2008

ELI LILLY AND COMPANY
Patent Division

FAO: Cheryl A Karres Patent Division
Eli Lilly and Company
PO Box 6288
Indianapolis
Indiana 46206-6288
USA

Formalities Officer
Name: Joseph, Viviane
Tel.: 2289
or call:
+31 (0)70 340 45 00

Date

07-03-2008

Reference 2002260 X14978M EP	Application No./Patent No. 02380120.2 - 1211
Applicant/Proprietor ELI LILLY AND COMPANY	

Übersendung von / Transmission of / Envoi de Antrag vom / Request of / Requête du 09.01.08

- ☒ Prioritätsbeleg / priority document / document de priorité R. 54 EPÜ/EPC/CBE
- ☐ Ausfertigung der Patenturkunde nach Regel 74 EPÜ
Duplicate of the patent Certificate pursuant to Rule 74 EPC
Duplicata du certificat de brevet selon la règle 74 CBE
- ☐ Beglaubigung / Certification
- ☐ Auszug aus dem europäischen Patentregister
Extract from the Register of European Patents
Extrait du Registre européen des brevets
- ☐ Kopien bei Akteneinsicht gemäß Art. 2 (1) des Beschlusses der Präsidentin des EPA vom 12.07.2007 (Sonderausgabe Nr. 3, ABI. EPA 2007, J.2.) und Regel 145 (2) EPÜ
Copies in case of inspection of files pursuant to Art. 2(1) of the decision of the President of the EPO of 12.07.2007 (Special edition No. 3, OJ EPO 2007, J.2.) and Rule 145(2) EPC
Copies en cas d'inspection publique selon l'art. 2(1) de la décision de la Présidente de l'OEB du 12.07.2007 (Edition spéciale no. 3, JO OEB 2007, J.2.) et selon la règle 145(2) CBE
- ☐ Auskunft aus den Akten nach Regel 146 EPÜ
Communication of information contained in the files pursuant to Rule 146 EPC
Communication d'informations contenues dans le dossier selon la règle 146 CBE

1 Anzahl der bestellten Exemplare/number of copies requested/nombre d'exemplaires demandés

Rechnung oder Proforma-Rechnung folgt / Invoice or Proforma invoice to follow / Facture ou facture pro forma va suivre

unter Zugrundelegung von / on the basis of the following / sur la base suivante:



Verwaltungsgebühr(en)/Administration fee(s)/Taxe(s) d'administration (Gebührencode/fee code/code des taxes 029)

Verwaltungsgebühr(en)/Administration fee(s)/Taxe(s) d'administration (Gebührencode/fee code/code des taxes 025)

Beglaubigung/Certification (Gebührencode/fee code/code des taxes 080)

Verwaltungsgebühr(en)/Administration fee(s)/Taxe(s) d'administration (Gebührencode/fee code/code des taxes 026)

Verwaltungsgebühr(en)/Administration fee(s)/Taxe(s) d'administration (Gebührencode/fee code/code des taxes 027)

Verwaltungsgebühr(en)/Administration fee(s)/Taxe(s) d'administration (Gebührencode/fee code/code des taxes 030)

Anzahl der Seiten über 100/Number of pages above 100 pages/Nombre de pages supérieur à 100

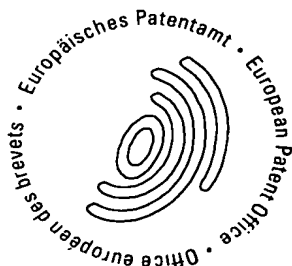
Anzahl der Seiten übermittelt per Telefax in Europa
Number of pages sent via facsimile in Europe
Nombre de pages envoyées par téléfax en Europe

Anzahl der Seiten übermittelt per Telefax außerhalb Europas
Number of pages sent via facsimile outside Europe
Nombre de pages envoyées par téléfax hors de l'Europe



Abbuchung vom laufenden Konto/debit from deposit account/débit du compte-courant Nr./No./no.
28050027

- ☐ Eingangsstelle/Receiving Section/Section de dépôt
- ☐ Für die Prüfungsabteilung/For the Examining Division/Pour la division d'examen
- ☐ Für die Einspruchsabteilung/ For the Opposition Division /Pour la division d'opposition





**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02380120.2

**Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag**

For the President of the European Patent Office

**Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.**

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 02380120.2
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 11.06.02
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR

PROFÁRMACOS DE AMINOÁCIDOS EXCITADORES

Esta invención proporciona profármacos de aminoácidos excitadores sintéticos (compuestos de fórmula I) y procedimientos para su preparación. La invención se refiere además a procedimientos de uso y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula I para el tratamiento de trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos.

Antecedentes de la Invención

El tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos, tales como trastornos de ansiedad, se ha relacionado con la activación selectiva de receptores de aminoácidos excitadores metabotrópicos. Por ejemplo, el ácido (+)-4-amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico se describe como un agonista activo del receptor mGluR2 en la Patente de Estados Unidos No. 5.688.826 (la patente '826), expedida el 18 de noviembre de 1997. Además, el ácido (+)-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico se describe como un agonista activo del receptor mGluR2 en la Patente de Estados Unidos No. 5.958.960 (la patente '960), expedida el 28 de septiembre de 1999.

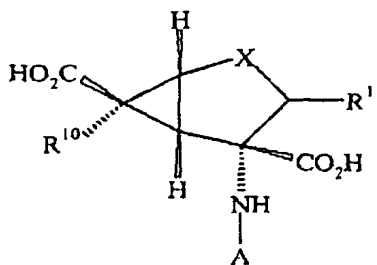
La presente invención proporciona formas de profármaco de compuestos agonistas del receptor mGluR2, que aumentan la potencia in vivo del compuesto parental respectivo y producen una mayor exposición oral del compuesto parental. Además, cuando los compuestos de la presente invención se administran a un paciente, no se detectan niveles circulantes del profármaco, con una alta bioconversión in vitro a la molécula parental. Además, los profármacos peptídicos son estables en todos los intervalos de pH y son no tóxicos. Los compuestos de la presente invención representan el mejor procedimiento para mantener la seguridad y eficacia de los agonistas del receptor mGluR2 descritos previamente con una mayor biodisponibilidad oral. Los

compuestos de la presente invención han mostrado un gran aumento de la potencia oral en el tratamiento de trastornos psiquiátricos sin los problemas asociados de toxicidad, inestabilidad a intervalos de pH deseados y
 5 baja conversión in vivo.

En las Solicitudes PCT con los Nos. de Serie. PCT/US01/45866 y PCT/US02/00488 se describen profármacos de aminoácidos excitadores sintéticos y procedimientos para su preparación.

10 Sumario de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



(I)

en la que

15 A es (Q)_p⁻;

Q se selecciona independientemente, cada vez, entre el grupo amino acilo;

p es un número entero de 1 a 10;

X es O, S, SO, SO₂ o CR³R⁴;

20 R³ es fluoro, X'OR⁵, SO₃H, tetrazol-5-ilo, CN, PO₃R⁶₂, hidroxilo o NO₂, y R⁴ es hidrógeno; o cada uno de R³ y R⁴ representa fluoro; o R³ y R⁴ conjuntamente representan =O, =NOR⁷, o =CR⁸R⁹; o uno de R³ o R⁴ representa amino y el otro representa carboxilo; o R³
 25 representa N₃, (CH₂)_mCOOR^{5a}, (CH₂)_mPO₃R^{6a}, NHCONHR^{5b} o NHSO₂R^{5c}, y R⁴ representa hidrógeno; o R³ y R⁴ conjuntamente representan =CHCOOR^{5b}, =CHPO₃R^{6a}₂ o =CHCN;

X' representa un enlace, CH₂ o CO;

m es un número entero de 1 a 3;

R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^7 , R^8 y R^9 son independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido; un grupo alquenilo (C2-6) opcionalmente sustituido; un grupo alquinilo (C2-6) opcionalmente sustituido; un grupo aromático opcionalmente sustituido; un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido; un grupo carbocíclico no aromático; un grupo heterocíclico no aromático; un grupo carbocíclico monocíclico no aromático condensado con uno o dos grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos; o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático condensado con uno o dos grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos;

R^6 y R^{6a} representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C1-6);

R^{10} es hidrógeno o fluoro; y

R^{11} es hidrógeno, fluoro o hidroxilo;

con la condición de que el compuesto no sea uno en el que X es CR^3R^4 , siendo R^3 fluoro y siendo R^4 hidrógeno, p es 1, y Q es L-alanilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará que los compuestos de fórmula I contienen al menos cuatro átomos de carbono asimétricos; estando tres en el anillo de ciclopropano y estando hasta tres en el anillo de ciclopentano. La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo cada uno de los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, tales como formas de profármaco de los compuestos descritos en la patente '286 tales como, por ejemplo, ácido 1SR,4RS,5RS,6RS-4-amino-2-(sulfonilbicyclo[3.1.0]hexano)-4,6-dicarboxílico.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende,

en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un procedimiento para afectar a los receptores metabotrópicos de glutamato asociados a AMPc en un paciente, que comprende administrar a un paciente que requiere la modulación de la neurotransmisión de aminoácidos excitadores una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Esta invención
10 también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para afectar a los receptores metabotrópicos de glutamato asociados a AMPc en un paciente.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II, que comprende administrar a un paciente que requiere la modulación de la neurotransmisión de aminoácidos excitadores una
20 cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II.

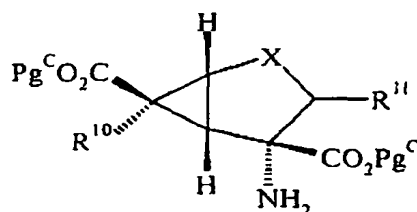
25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno neurológico en un paciente, que comprende administrar al paciente en necesidad de tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.
30 Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno neurológico en un paciente.

Otro aspecto de la presente invención proporciona
35 un procedimiento para tratar un trastorno psiquiátrico

en un paciente, que comprende administrar al paciente en necesidad de tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Esta invención también proporciona el uso de un
 5 compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente.

Los compuestos de Fórmula I pueden obtenerse por un procedimiento análogo a uno conocido en la técnica
 10 química para la producción de compuestos heterocíclicos estructuralmente análogos o por un procedimiento nuevo descrito en este documento. Tales procedimientos e intermedios útiles para la fabricación de un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente se
 15 ilustran por los siguientes procedimientos en los que, a menos que se especifique otra cosa, los significados de los radicales genéricos son como se definen en este documento.

La presente invención proporciona un procedimiento
 20 para preparar compuestos de Fórmula I, que comprende acilar un compuesto de fórmula (ii)



(ii)

con un amino acilo correspondiente de Fórmula III



25 en la que Pg^N es un grupo protector de nitrógeno y A es como se ha definido anteriormente;

después de lo cual, para cualquiera de los procedimientos anteriores, cuando un grupo funcional está protegido usando un grupo protector, se elimina el

grupo protector;

después de lo cual, para cualquiera de los procedimientos anteriores, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I, se hace reaccionar la forma básica de tal compuesto de Fórmula I con un ácido que produzca un contraión farmacéuticamente aceptable; o, para un compuesto de Fórmula I que lleva un resto ácido, se hace reaccionar la forma ácida de tal compuesto de Fórmula I con una base que produzca un catión farmacéuticamente aceptable; o, para un compuesto bipolar de Fórmula I, se neutraliza la forma de sal de adición de ácidos de tal compuesto de Fórmula I; o por cualquier otro procedimiento convencional.

Descripción Detallada de la Invención

Se ha descubierto que los compuestos de la invención son profármacos útiles de compuestos que son agonistas selectivos de receptores metabotrópicos de glutamato y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como enfermedades neurológicas, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, y como agentes antipsicóticos, ansiolíticos, contra el síndrome de abstinencia, antidepresivos, anticonvulsivantes, analgésicos y antieméticos.

Se apreciará que los compuestos de Fórmula I contienen al menos cuatro átomos de carbono asimétricos, estando tres en el anillo de ciclopropano y estando uno en el carbono α del grupo aminoácido. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden existir y aislarse en forma enantioméricamente pura, en forma racémica o en una mezcla diastereoisomérica.

El resto de aminoácido preferiblemente tiene la configuración del aminoácido natural, es decir, la configuración L con respecto al D-glicerolaldehído.

La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula I. Estas sales pueden existir junto con la porción ácida o básica de la molécula y pueden existir como sales de adición de ácidos, de amonio primario, secundario, terciario o cuaternario, de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Generalmente, las sales de adición de ácidos se preparan por la reacción de un ácido con un compuesto de Fórmula I. Las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos generalmente se preparan por la reacción de la forma hidróxido de la sal metálica deseada con un compuesto de Fórmula I.

Algunas sales particulares proporcionan ciertas ventajas de formulación debido a su forma cristalina. Las formas no cristalinas de los compuestos pueden ser amorfas e higroscópicas. Las formas cristalinas de los compuestos farmacéuticos algunas veces son más deseables porque no son amorfas.

Los ácidos empleados comúnmente para formar tales sales incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico, o ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, ácido glicólico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, salicílico, o-acetoxibenzoico u organosulfónico, 2-hidroxietano sulfónico, tolueno p-sulfónico, metanosulfónico o naftaleno-2-sulfónico.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, en la invención se incluyen otras sales. Éstas pueden servir como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, o son útiles para identificación, caracterización o purificación.

Además, la presente invención contempla profármacos de compuestos fluorados como se describe en las Solicitudes Internacionales Nos. PCT/JP99/03984, PCT/JP99/00324 y PCT/JP01/05550. Véanse las

5 Publicaciones Internacionales Nos. WO/0012464, WO/9938839 y WO/0200605, respectivamente. Por ejemplo, la presente invención contempla profármacos del ácido 1*S*,2*R*,5*S*,6*S*-2-amino-6-fluoro-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-amino-6-

10 fluoro-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; y ácido 1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*-2-amino-6-fluoro-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

15 Se ha demostrado que una diversidad de funciones fisiológicas están sometidas a la influencia de una estimulación excesiva o inapropiada de la transmisión de aminoácidos excitadores. Se cree que los compuestos de Fórmula I de la presente invención tienen la

20 capacidad de tratar una diversidad de trastornos neurológicos en mamíferos asociados con este estado, incluyendo trastornos neurológicos agudos tales como déficits cerebrales que se producen después de una cirugía de bypass cardíaco y de injertos, apoplejía,

25 isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, y lesiones neuronales producidas por hipoglucemias. Se cree que los compuestos de Fórmula I tienen la capacidad de tratar una diversidad de trastornos

30 neurológicos crónicos, sales como la enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia inducida por el SIDA, lesiones oculares y retinopatía, trastornos cognitivos, y Parkinson idiopático e inducido por fármacos. La

presente invención también proporciona procedimientos para tratar estos trastornos, que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención tratan una diversidad de trastornos neurológicos distintos en pacientes, que están asociados con la disfunción del glutamato, incluyendo espasmos musculares, convulsiones, migrañas, incontinencia urinaria, dolor, trastorno disfórico premenstrual (PDD), psicosis (tal como esquizofrenia), tolerancia y síndrome de abstinencia de drogas (tales como nicotina, opiáceos y benzodiacepinas), ansiedad y trastornos relacionados, emesis, edema cerebral, dolor crónico y discinesia tardía. Los compuestos de Fórmula I también son útiles como agentes antidepresivos y analgésicos. Por lo tanto, la presente invención también proporciona procedimientos para tratar estos trastornos, que comprenden administrar a un paciente en necesidad de dichos tratamientos una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las siguientes definiciones pretenden explicar el significado y alcance de las diversas expresiones usadas en este documento. Las expresiones generales usadas en este documento tienen sus significados habituales.

La expresión "que afecta" se refiere a un compuesto de Fórmula II que actúa como agonista en un receptor de aminoácidos excitadores. La expresión "receptor de aminoácidos excitadores" se refiere a un receptor metabotrópico de glutamato, un receptor que está acoplado a efectores celulares a través de proteínas de unión a GTP. La expresión "receptor

metabotrópico de glutamato asociado a AMPc'' se refiere a un receptor metabotrópico que está acoplado a la inhibición de la actividad adenilato ciclasa.

La expresión ``trastorno neurológico'' se refiere
5 a afecciones neurodegenerativas tanto agudas como crónicas, incluyendo déficits cerebrales posteriores a una cirugía de bypass cardíaco y a injertos, isquemia cerebral (por ejemplo, apoplejía debida a un paro cardíaco), traumatismo de la médula espinal,
10 traumatismo craneal, enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia inducida por el SIDA, hipoxia perinatal, lesión neuronal producida por hipoglucemias, lesiones oculares y retinopatía, trastornos cognitivos, y Enfermedad de
15 Parkinson idiopática e inducida por fármacos. Esta expresión también incluye otras afecciones neurológicas causadas por la disfunción del glutamato, incluyendo espasmos musculares, migrañas, incontinencia urinaria, tolerancia, adicción y síndrome de abstinencia de
20 drogas (por ejemplo, opiáceos, benzodiacepinas, nicotina, cocaína o etanol), síntomas que se producen cuando se deja de fumar, emesis, edema cerebral, dolor crónico, trastornos del sueño, convulsiones, síndrome de Tourette, trastorno de déficit de atención y
25 discinesia tardía.

La expresión ``trastorno psiquiátrico'' se refiere a afecciones psiquiátricas tanto agudas como crónicas, incluyendo la esquizofrenia, la ansiedad y trastornos relacionados (por ejemplo, ataque de pánico y
30 trastornos cardiovasculares relacionados con el estrés), la depresión, trastornos bipolares, la psicosis, trastornos obsesivo-compulsivos, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo y trastorno de pánico.

35 Como se usa en este documento, la expresión

5 "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto, después de la administración de una sola dosis o de dosis múltiples al paciente, que proporciona el efecto deseado en el paciente sometido a diagnóstico o tratamiento.

10 Una cantidad eficaz puede determinarse fácilmente por el médico que realiza el diagnóstico, como especialista en la técnica, por medio del uso de técnicas conocidas y por medio de la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad o dosis eficaz de un compuesto administrado, el médico que realiza el diagnóstico considera varios factores que incluyen, pero sin limitación: la especie de mamífero; sus dimensiones, su edad y su estado de salud general; la enfermedad específica implicada; el grado o implicación o gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes. Por ejemplo, una dosis diaria típica puede contener de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg del ingrediente activo. Los compuestos pueden administrarse por una diversidad de vías que incluyen la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, bucal o intranasal. Como alternativa, el compuesto puede administrarse por infusión continua.

30 Como se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, tal como un ratón, un cobaya, una rata, un perro o un ser humano. Se entiende que el paciente preferido es un ser humano.

35 El término "tratamiento" (o "tratar"), como se

usa en este documento, incluye su significado aceptado generalmente que incluye la prohibición, prevención, represión y ralentización, detención o inversión de la progresión de un síntoma resultante. Como tales, los
5 procedimientos de esta invención incluyen tanto la administración terapéutica como la administración profiláctica.

Las expresiones químicas generales usadas en este documento tienen sus significados habituales. Por
10 ejemplo, la expresión "alquilo (C1-6)" significa un grupo lineal o ramificado. Los ejemplos de valores para un grupo alquilo (C1-6) incluyen alquilo (C1-4), tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo. La expresión "alquenilo (C2-6)" incluye
15 alquenilo (C2-4), tal como alilo. La expresión "alquinilo (C2-6)" incluye alquenilo (C2-4), tal como propinilo.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en las expresiones "grupo alquilo (C1-6)
20 opcionalmente sustituido", "grupo alquenilo (C2-6) opcionalmente sustituido" y "grupo alquinilo (C2-6) opcionalmente sustituido", en este documento significa que pueden estar presentes uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a tres, seleccionándose dichos
25 sustituyentes entre átomos y grupos que, cuando están presentes en los compuestos de fórmula I, no impiden que el compuesto de fórmula I module la función del receptor metabotrópico de glutamato.

Son ejemplos de átomos y grupos que pueden estar
30 presentes en un grupo alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo (C2-6) opcionalmente sustituido o un grupo alquinilo (C2-6) opcionalmente sustituido, un grupo aromático opcionalmente sustituido, un grupo heteroaromático opcionalmente
35 sustituido, un grupo carbocíclico no aromático, un

grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico monocíclico no aromático condensado con uno o dos grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos y un grupo heterocíclico monocíclico no aromático condensado con uno o dos grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos.

La expresión "grupo heteroaromático" incluye un anillo de 5-6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y un grupo bicíclico que consta de un anillo de 5-6 miembros que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno condensado con un anillo de benceno o un anillo de 5-6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Son ejemplos de grupos heteroaromáticos furilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo e indolilo.

La expresión "grupo aromático" incluye fenilo y un anillo carbocíclico aromático policíclico tal como naftilo.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en las expresiones "grupo heteroaromático opcionalmente sustituido" y "grupo aromático opcionalmente sustituido", en este documento significa que pueden estar presentes uno o más sustituyentes, seleccionándose dichos sustituyentes entre átomos y grupos que, cuando están presentes en el compuesto de Fórmula I, no impiden que el compuesto de fórmula I module la función del receptor metabotrópico de glutamato.

Son ejemplos de átomos y grupos que pueden estar presentes en un grupo heteroaromático o aromático

opcionalmente sustituido, amino, hidroxilo, nitro, halógeno, alquilo (C1-6), alcoxi (C1-6), alquiltío (C1-6), carboxi, alcoxi (C1-6)-carbonilo, carbamoilo alcanoil (C1-6)-amino, alquil (C1-6)-sulfonilo, alquil (C1-6)-sulfonilamino, fenilo opcionalmente sustituido, fenoxi, feniltío, fenilsulfonilo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino, fluoroalquilo (C1-6) y fluoroalcoxi (C1-6). Son ejemplos de valores particulares amino, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, metoxi, metiltío, carboxi, acetilamino, metanosulfonilo, nitro, acetilo, fenoxi, feniltío, fenilsulfonilo, metanosulfonilamino y trifluorometilo.

Son ejemplos de valores para un grupo aromático opcionalmente sustituido 1-naftilo, 2-naftilo, fenilo, 2-bifenilo, 3-bifenilo, 4-bifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, pentafluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometil-4-fluorofenilo, 3-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 2-fenoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 3-carboxifenilo y 4-carboxifenilo.

La expresión "grupo carbocíclico no aromático" incluye un grupo monocíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo (C3-10), tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

ciclooctilo, ciclonoñilo o ciclodecilo, y un grupo policíclico condensado tal como 1-adamantilo o 2-adamantilo, 1-decalilo, 2-decalilo, 4a-decalilo, biciclo[3,3,0]oct-1-ilo, -2-ilo o -3-ilo, 5 biciclo[4,3,0]non-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo o -7-ilo, biciclo[5,3,0]dec-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo, -4-ilo, -8-ilo o -9-ilo, y biciclo[3.3.1]non-1-ilo-, -2-ilo, -3-ilo o -9-ilo.

La expresión "grupo heterocíclico no aromático" incluye un anillo de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, por ejemplo, azetidín-1-ilo o -2-ilo, pirrolidín-1-ilo, -2-ilo o -3-ilo, piperidín-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, hexahidroazepín-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, oxetan-2-ilo o -3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo o -3-ilo, tetrahidropíran-2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, hexahidrooxepín-2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, títetan-2-ilo o -3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo o -3-ilo, tetrahidrotiopíran-2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, 20 hexahidrotiepin-2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, piperazín-1-ilo o -2-ilo, morfolin-1-ilo, -2-ilo o -3-ilo, tiomorfolin-1-ilo, -2-ilo o -3-ilo, tetrahidropirimidín-1-ilo, -2-ilo, -4-ilo o -5-ilo, imidazolin-1-ilo, -2-ilo o -4-ilo, imidazolidín-1-ilo, -2-ilo o -4-ilo, oxazolin-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo o -5-ilo, oxazolidín-2-ilo, -3-ilo, 25 -4-ilo o -5-ilo, tiazolin-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo o -5-ilo, o tiazolidín-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo o -5-ilo.

La expresión "un grupo carbocíclico monocíclico no aromático condensado con uno o dos grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos" incluye un grupo cicloalquilo (C3-10) condensado con un anillo de benceno o un anillo aromático de 5-6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, tal como indanilo, 35 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo o -2-ilo, 5,6,7,8-

tetrahidroquinolin-5-ilo, -6-ilo, -7-ilo o 8-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-ilo, -6-ilo, -7-ilo o 8-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-4-ilo, -5-ilo, -6-ilo o -7-ilo, dibenzo[2,3,6,7]cicloheptan-1-ilo o -4-ilo, 5 dibenzo[2,3,6,7]ciclohept-4-en-1-ilo o -4-ilo, o 9-fluorenilo.

La expresión "un grupo heterocíclico monocíclico no aromático condensado con uno o dos grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos" incluye un anillo de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, condensado con un anillo de benceno o un anillo aromático de 5-6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, tal como 2,3-dihidrobenzopiran-2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, xanten-9-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, 9,10-dihidroacridin-9-ilo o -10-ilo, 2,3-dihidrobenzotiopiran-2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, o dibenzotiopiran-4-ilo.

La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en este documento y representada por "Pg^N" se refiere a los grupos en los que se desea proteger o bloquear el grupo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. La elección del grupo protector de nitrógeno adecuado usado dependerá de las condiciones que se empleen en las etapas de reacción posteriores en las que se requiere la protección, como es bien conocido por un especialista habitual en la técnica. Los grupos protectores de nitrógeno usados comúnmente se describen en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed. (John Wiley & Sons, New York (1999)). Un grupo protector de nitrógeno preferido es terc-butiloxicarbonilo.

La expresión "grupo protector de carboxi", como se

usa en este documento y representada por "Pg^c", se refiere a uno de los derivados éster del grupo de ácido carboxílico empleados comúnmente para bloquear o proteger el grupo de ácido carboxílico mientras se realizan reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los valores particulares incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo, bencilo, metoximetilo, trimetilsililo y similares. Pueden encontrarse otros ejemplos de tales grupos en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed. (John Wiley & Sons, New York (1999)). Son grupos protectores de carboxi preferidos metilo y etilo. El éster se descompone usando un procedimiento convencional que no afecte a otra parte de la molécula.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo conocido por un especialista en la técnica de la química orgánica, del tipo descrito en el Capítulo 2 de Greene. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, por ejemplo, grupos éter, grupos éter etílico sustituido, grupos éter isopropílico, grupos éter fenílico y fenílico sustituido, grupos éter bencílico y bencílico sustituido, grupos alquilsilil éter, grupos protectores de éster, y similares. Las especies de grupos protectores de hidroxilo empleadas no son críticas siempre que el grupo hidroxilo derivatizado sea estable en las condiciones de la reacción o reacciones posteriores sobre otras porciones de la molécula intermedia y puedan retirarse selectivamente en el momento apropiado sin romper el resto de la molécula, incluyendo cualquier otro grupo protector de hidroxilo.

La expresión "amino acilo" significa un derivado de amino acilo de un aminoácido seleccionado entre el grupo compuesto por los aminoácidos naturales y no naturales como se definen en este documento. Los

aminoácidos naturales pueden ser neutros, positivos o negativos dependiendo de los sustituyentes en la cadena lateral. "Aminoácido neutro" significa un aminoácido que contiene sustituyentes de cadena lateral sin carga.

5 Los aminoácidos neutros ilustrativos incluyen alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, glutamina y asparagina. "Aminoácido positivo" significa un aminoácido en el que los sustituyentes de

10 la cadena lateral están cargados positivamente a pH fisiológico. Los aminoácidos positivos ilustrativos incluyen lisina, arginina e histidina. "Aminoácido negativo" significa un aminoácido en el que los sustituyentes de la cadena lateral llevan una carga

15 neta negativa a pH fisiológico. Los aminoácidos negativos ilustrativos incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Los aminoácidos preferidos son α -aminoácidos. Los aminoácidos más preferidos son α -aminoácidos que tienen la estereoquímica L en el

20 carbono α . Son α -aminoácidos naturales ilustrativos valina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, lisina, arginina, histidina, ácido aspártico y ácido glutámico.

25 "Aminoácido no natural" significa un aminoácido para el que no hay ningún codón de ácido nucleico. Los ejemplos de aminoácidos no naturales incluyen, por ejemplo, los isómeros D de los α -aminoácidos naturales que se han indicado anteriormente; Aib (ácido aminobutírico); β Aib (ácido 3-aminoisobutírico), Nva (norvalina), β -Ala, Aad (ácido 2-aminoadípico), β Aad (ácido 3-aminoadípico), Abu (ácido 2-aminobutírico),

30 Gaba (ácido γ -aminobutírico), Acp (ácido 6-

aminocaproico), Dbu (ácido 2,4-diaminobutírico), ácido α -aminopimélico, TMSA (trimetilsilil-Ala), alle (aloleucina), Nle (norleucina), terc-Leu, Cit (citrulina), Orn, Dmp (ácido 2,2'-diaminopimélico), Dpr (ácido 2,3-diaminopropionico), α - o β -Nal, Cha (ciclohexil-Ala), hidroxiprolina, Sar (sarcosina), O-metil tirosina, fenil glicina y similares; aminoácidos cíclicos; aminoácidos N^a-alquilados en los que el aminoácido N^a-alquilado es un N^a-alquil (C1-10) aminoácido tal como MeGly (N^a-metilglicina), EtGly (N^a-etilglicina) y EtAsn (N^a-etilasparagina) y aminoácidos en los que el carbono α lleva dos sustituyentes de cadena lateral. Los α -aminoácidos no naturales ilustrativos incluyen D-alanina, D-leucina y fenilglicina. Los nombres de los aminoácidos naturales y no naturales y los restos de los mismos usados en este documento siguen las convenciones de denominación sugeridas por la IUPAC-IUB Joint Commision on Biochemical Nomenclature (JCBN), como se indica en "Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides (Recommendations, 1983)" European Journal of Biochemistry, 138, 9-37 (1984). Cuando los nombres y las abreviaturas de los aminoácidos y restos de los mismos empleados en esta memoria descriptiva difieran de los indicados, se aclararán los nombres y las abreviaturas que difieren.

Aunque todos los compuestos de Fórmula I son agonistas activos útiles del receptor mGluR2, se prefieren ciertos compuestos. Los siguientes párrafos definen las clases preferidas.

A) Q es glicilo, alanilo, valilo, leucilo, isoleucilo, prolilo, fenilalanilo, tirosilo, triptofilo, metionilo, lisilo o serinilo.

B) Q es alanilo.

- C) p es 1.
- D) p es 2.
- E) X es SO_2 .
- F) X es CR^3R^4 .
- 5 G) R^3 es fluoro
- H) R^3 es hidroxí.
- I) R^4 es hidrógeno.
- J) R^3 y R^4 conjuntamente representan =O.
- K) R^{10} es hidrógeno.
- 10 L) R^{10} es fluoro.
- M) R^{11} es hidrógeno.
- N) R^{11} es fluoro.
- O) R^{11} es hidroxí.
- P) El compuesto es una base libre.
- 15 Q) El compuesto es una sal.
- R) El compuesto es la sal clorhidrato.
- S) El compuesto es la sal mesilato.

Los párrafos anteriores pueden combinarse para definir clases adicionales preferidas de compuestos.

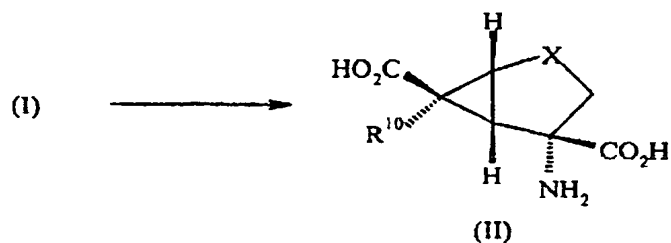
20 Los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de trastornos de mamíferos, y el mamífero preferido es el ser humano.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos, de los
 25 que algunos se ilustran en los siguientes esquemas. El orden particular de etapas requerido para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que se esté sintetizando, del compuesto de partida y de la labilidad relativa de los radicales
 30 sustituidos. En los siguientes esquemas pueden haberse eliminado algunos sustituyentes por claridad, y no se pretende limitar las enseñanzas de los esquemas de forma alguna.

Si no están disponibles en el mercado, los
 35 materiales de partida necesarios para los siguientes

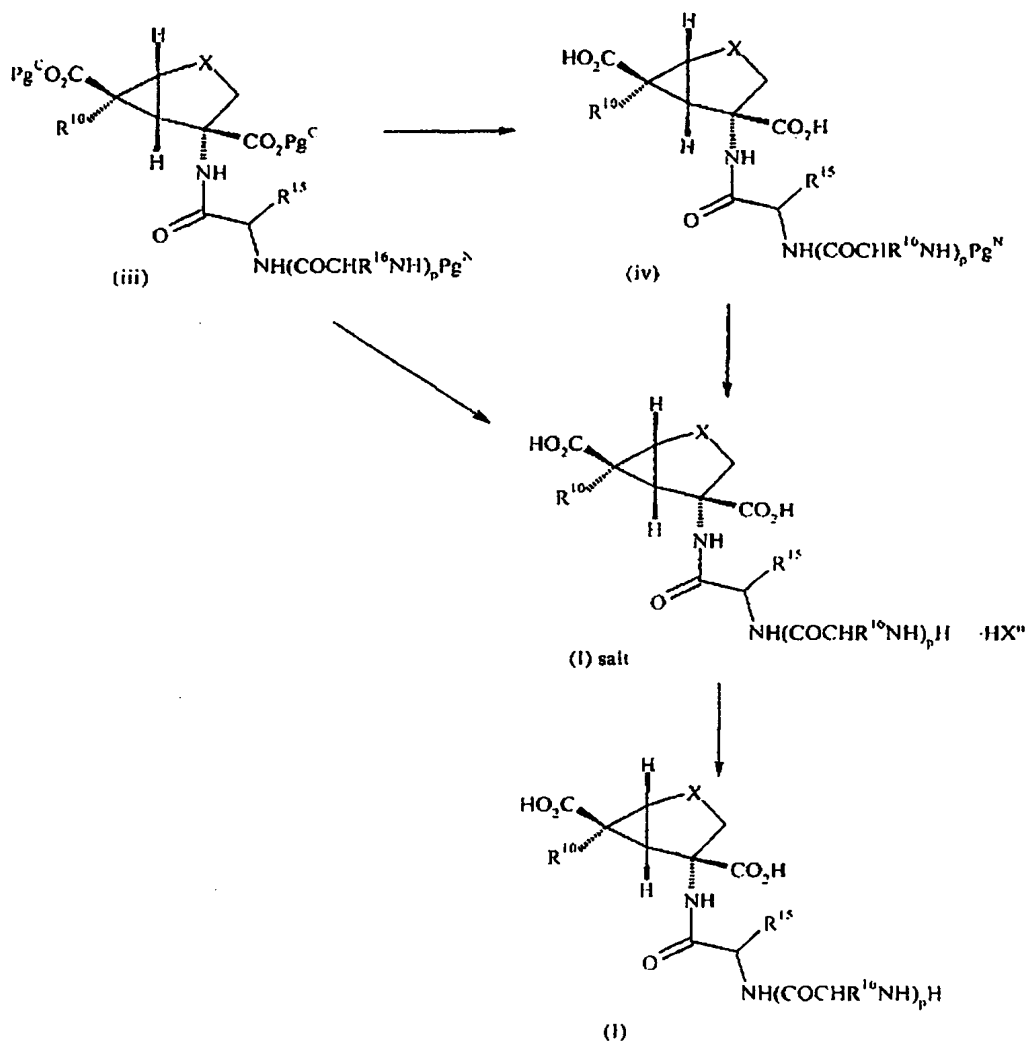
esquemas pueden obtenerse por procedimientos que se seleccionan entre las técnicas convencionales de química orgánica y de heterociclos, por técnicas análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos, y por los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos, incluyendo los nuevos procedimientos.

Esquema 1



Los compuestos de Fórmula I se convierten por medio de procedimientos enzimáticos o hidrolíticos in vivo para formar compuestos de Fórmula II, como se muestra en el Esquema 1 anterior. En particular, una forma cristalina de un compuesto de Fórmula I puede prepararse de acuerdo con la ruta indicada más adelante en el Esquema 2.

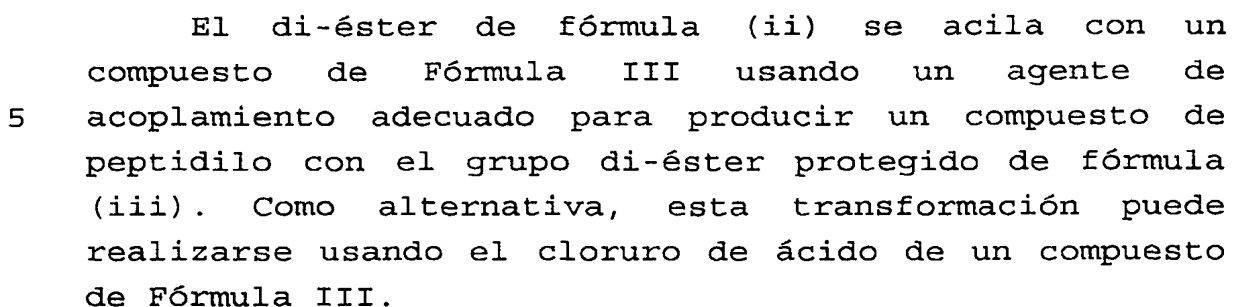
Esquema 2



La hidrólisis del compuesto de peptidilo con el grupo diéster protegido de fórmula (iii) con una base adecuada tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico en un disolvente adecuado tal como THF, produce el compuesto de peptidilo con el grupo diácido protegido de fórmula (iv). Un compuesto de fórmula (iv) puede desprotegerse con un ácido adecuado en un disolvente adecuado. Tales condiciones pueden producir la correspondiente sal de ácido del compuesto de peptidilo di-ácido, representada en la sal de Fórmula I, como un sólido amorfo o, directamente, un sólido cristalino, en

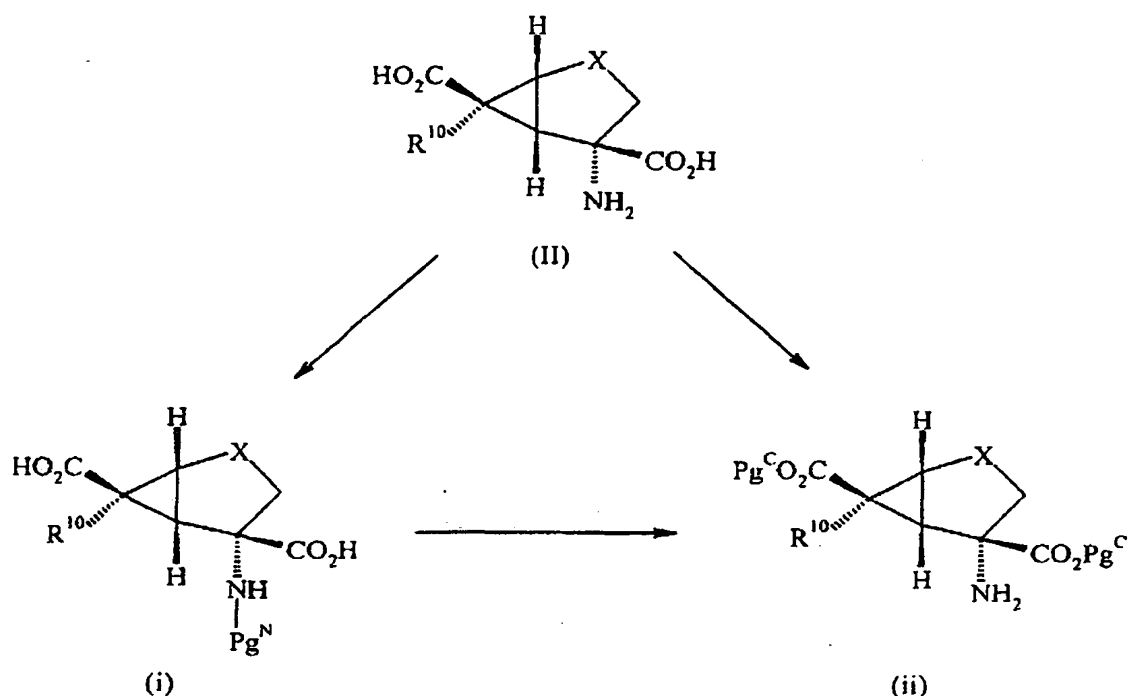
el que X'' representa el correspondiente anión. En el caso de un sólido amorfo, la posterior cristalización puede producirse en disolventes adecuados. Las sales carboxilato pueden formarse por la introducción de una especie catiónica por un reactivo tal como acetato sódico. Finalmente, el compuesto bipolar puede producirse por tratamiento del compuesto de sal cristalino con una base apropiada.

Por ejemplo, un compuesto de peptidilo con el grupo di-ácido protegido de fórmula (iv), cuando se trata con gas cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, proporciona la sal clorhidrato desprotegida en forma de un sólido amorfo. El compuesto de clorhidrato amorfo después puede cristalizarse en acetona y agua, produciendo el compuesto de sal clorhidrato cristalino. En el caso de un sólido cristalino que se forma directamente, la filtración de la mezcla de reacción puede producir la sal cristalina. El compuesto bipolar se produce por tratamiento del compuesto de la sal clorhidrato cristalina con hidróxido sódico. Un especialista habitual en la técnica apreciará que un compuesto de Fórmula I puede prepararse por un procedimiento en el que no se aíslan los intermedios indicados.



Los reactivos de acoplamiento de péptido adecuados incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), cloroformiato de isobutilo, clorofosfato de difenilo, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio.

Esquema 4



En el Esquema 4 anterior, un compuesto de Fórmula II, un di-ácido, se trata con un agente protector de carboxi adecuado, tal como ácido clorhídrico catalítico o cloruro de tionilo y metanol, produciendo el correspondiente di-éster de fórmula (ii). Como alternativa, un compuesto de Fórmula II primero puede tratarse con un agente protector de nitrógeno, tal como BOC₂O, para producir un compuesto con el nitrógeno protegido de fórmula (i). Después, un compuesto de fórmula (i) puede tratarse con un agente protector de carboxi tal como yoduro de metilo en presencia de una base tal como carbonato potásico, seguido después de un agente desprotector de nitrógeno tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético para producir un compuesto de fórmula (ii).

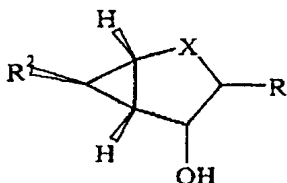
Adicionalmente, un especialista habitual en la técnica reconocerá que dependiendo de X, puede ser necesario un agente protector apropiado. Por ejemplo,

si X representa CR^3R^4 , R^3 representa hidroxilo y R^4 representa hidrógeno, entonces un especialista habitual en la técnica apreciará que puede ser necesario un grupo protector de hidroxilo adecuado antes de realizar cualquiera de los esquemas anteriores.

Los compuestos de Fórmula II son conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden encontrarse preparaciones de estos compuestos en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.688.826 (la patente '826) y 5.958.960 (la patente '960).

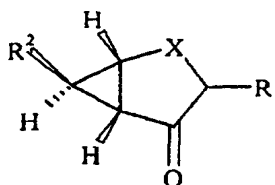
Se han realizado diversas mejoras en las rutas sintéticas de los compuestos de Fórmula II con respecto a los procedimientos descritos previamente. Las mejoras incluyen oxidación de azufre y alcohol, así como resolución óptica de diversos intermedios como se describe más adelante.

La primera mejora se refiere a la conversión descrita en la patente '826 en la columna 8, líneas 22-34, y en la columna 7, al principio de la columna 33 (Fórmula V), que implica la oxidación de un compuesto de Fórmula VII de la patente '826



Fórmula (VII) de la patente '826

para formar un compuesto de fórmula V de la patente '826.

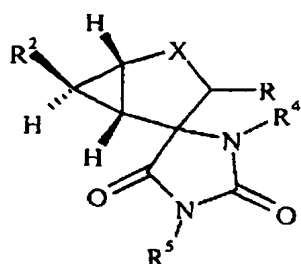


Fórmula (V) de la patente '826

Se ha descubierto que entre los muchos procedimientos de oxidación conocidos en la técnica, se

prefiere el complejo de trióxido de azufre-piridina o anhídrido trifluoroacético junto con DMSO.

En segundo lugar, con respecto a la resolución de un compuesto de Fórmula III de la patente '826



Fórmula (III) de la patente '826

5 en la que R² representa un grupo carboxilo, mencionado en la columna 8, en las líneas 3-7, y en la columna 6, al principio de la línea 1 (Fórmula III), se ha descubierto que se prefieren la (R)- α -metilbencilamina
10 y la quinina. Se prefiere particularmente la (R)- α -metilbencilamina.

Además, se ha descubierto que cuando se oxida el sulfuro de un compuesto de Fórmula III de la patente '826 en la que X es azufre, para formar un compuesto de
15 Fórmula III de la patente '826 en la que X es sulfonilo, como se menciona en la patente '826 en la columna 8, líneas 39-53, se prefiere un sistema acuoso básico y peróxido de hidrógeno usado en combinación con un catalizador.

20 Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su síntesis. Los Ejemplos no pretenden ser limitantes del alcance de la invención en ningún aspecto y no deben considerarse de esta forma.
25 Todos los experimentos se realizan con una presión positiva de nitrógeno seco o argón. Todos los disolventes y reactivos se adquieren en fuentes comerciales y se usan según se reciben, a menos que se

indique otra cosa. El tetrahidrofurano (THF) seco se obtiene por destilación de sodio o de cetil benzofenona sódica antes del uso. Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H RMN) se obtienen en un Bruker Avance II bay-500 a 500 MHz, en un Bruker Avance I bay-200 a 200 MHz o en un Varian Inova a 500 MHz. La espectroscopía de masas de electronebulización (ESI) se realiza en un instrumento Agilent MSD/B usando acetonitrilo/acetato amónico acuoso como fase móvil. La espectroscopía de masas de bombardeo de átomos libres (FABMS) se realiza en un instrumento VG ZAB-2SE. La espectroscopía de masas de desorción de campo (FDMS) se realiza usando un instrumento VG 70SE o un instrumento Varian MAT 731. Las rotaciones ópticas se miden con un polarímetro Perkin-Elmer 241. La separación cromatográfica en una Waters Prep 500 LC generalmente se realiza usando un gradiente lineal de los disolventes indicados en el texto. La finalización de las reacciones generalmente se comprueba usando cromatografía de capa fina (TLC). La cromatografía de capa fina se realiza usando 60 placas F_{254} de E. Merck Kieselgel, de 5 x 10 cm, y de 0,25 mm de espesor. Las manchas se detectan usando una combinación de detección UV y química (placas sumergidas en una solución de molibdato cérico amónico [75 g de molibdato amónico y 4 g de sulfato cérico (IV) en 500 ml de ácido sulfúrico acuoso al 10%] y después calentadas en una placa caliente). La cromatografía ultrarrápida se realiza como se describe por Still, y col., Still, Kahn y Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978). El análisis elemental para el carbono, el hidrógeno y el nitrógeno se determina en un Analizador Elemental 440 de la Corporación de Equipos de Control o se realiza por el Centro Analítico de la Universidad Complutense (Facultad de Farmacia, Madrid, España). Los puntos de

fusión se determinan en capilares de vidrio abiertos en un aparato de puntos de fusión de baño de aire caliente Gallenkamp o en un aparato de puntos de fusión Büchi y están sin corregir.

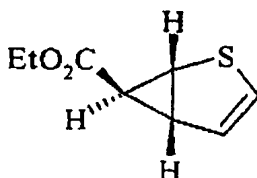
5 Las abreviaturas, símbolos y términos usados en los ejemplos tienen los siguientes significados.

	Ac	=	acetilo				
	Anal.	=	análisis elemental				
	Bn o Bzl	=	bencilo				
10	Bu	=	butilo				
	BOC	=	butiloxicarbonilo				
	Calc.	=	calculado				
	D ₂ O	=	óxido de deuterio				
	DCC	=	diciclohexilcarbodiimida				
15	DDQ	=	diclorodicianoquinona				
	DIBAL-H	=	hidruro de diisobutil aluminio				
	DMAP	=	dimetilaminopiridina				
	DMF	=	dimetilformamida				
	DMSO	=	dimetilsulfóxido				
20	EDC	=	N-etil-N'-dimetilaminopropil				
	carbodiimida						
	ES	=	Electronebulización				
	Et	=	etilo				
	EtOH	=	etanol				
25	FAB	=	Bombardeo	de	Átomos	Rápido	
	(Espectroscopía de Masas)						
	FDMS	=	espectro de masas de desorción de campo				
	GC	=	cromatografía de gases				
	HOAt	=	1-hidroxí-7-azabenzotriazol				
30	HOBT	=	1-hidroxibenzotriazol				
	HPLC	=	Cromatografía Líquida de Alta Resolución				
	HRMS	=	espectro de masas de alta resolución				
	i-PrOH	=	isopropanol				
	IR	=	espectro infrarrojo				
35	l	=	litro				

	Me	=	metilo	
	MeOH	=	metanol	
	MPLC	=	Cromatografía Líquida de Presión Media	
	P.f.	=	punto de fusión	
5	MTBE	=	t-butil metil éter	
	NBS	=	N-bromosuccinimida	
	RMN	=	Resonancia Magnética Nuclear	
	Ph	=	fenilo	
	p.o.	=	administración oral	
10	i-Pr	=	isopropilo	
	Sal de Rochelle	=	tartrato de sodio y potasio	
	ta	=	temperatura ambiente	
	SM	=	material de partida	
15	TBS	=	terc-butildimetilsililo	
	TEA	=	triethylamina	
	Temp.	=	temperatura	
	TFA	=	ácido trifluoroacético	
	THF	=	tetrahidrofurano	
20	TLC	=	cromatografía de capa fina	
	t-BOC	=	terc-butoxicarbonilo.	

Preparación 1

(6*S*)-4-tiabiciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



25

En un matraz de 5 litros, de 3 bocas, equipado con un agitador, un termopar, un tubo de adición de teflón y una entrada de N₂, se le añaden 2000 ml de tiofeno (d = 1,05 g/ml, 25,0 mol al comienzo e incrementando a 45 mol con la adición de una solución de diazoacetato de etilo en tiofeno, 17,1 equiv. basándose en la adición

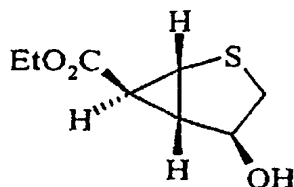
30

total de diazoacetato de etilo y sin corregir para la potencia de EDA, 19,0 equiv. basándose en la potencia corregida de diazoacetato de etilo). A esto se le añaden, en una atmósfera de N_2 , 0,948 g de $Rh_2(octanoato)_4$ (1,24 mmol, 0,0472 % en moles basándose en g de diazoacetato de etilo sin corregir para la potencia, 0,052 % en moles basándose en moles de diazoacetato de etilo puro, Johnson Mathey: Lote No. 059255001). La suspensión se calienta a 46°C y se agita a 46°C durante 10 minutos para afectar a la disolución de una solución verde. A la solución se le añade, por una bomba de desplazamiento positivo, una solución de 300 g de diazoacetato de etilo (pureza del 90%, 2,63 moles, 2,37 moles pura, 1,00 equiv., Aldrich: Lote No. 17603PI) disuelto en 1600 ml de tiofeno. La velocidad de adición es tal que el tiempo de adición total es de 8 horas; la baja velocidad de adición suprime la formación de ésteres etílicos de maleato y fumarato. Cuando no queda diazoacetato de etilo (aproximadamente treinta minutos), la reacción ámbar oscura (3,985 g) se enfría a 23°C. La mezcla de reacción se divide en porciones y la porción mayor (3.240 g de 3.985 g, total = 81,3%) se concentra directamente hasta un aceite. El producto bruto se pasa a través del aparato de destilación de película limpio a 1,5 torr y 23°C para desgasificar el producto y eliminar la cantidad residual de tiofeno. Después, el producto se destila a 120°C y 1,3 torr. El compuesto del título (amarillo pálido) se recoge en dos fracciones, 155,0 g y 32,2 g. El análisis por HPLC determina una potencia de 78% y 76% para los dos lotes respectivamente. La cristalización del destilado anterior se realiza por disolución en metanol (2 ml por 1 g de destilado) y refrigeración a -10°C, momento en el cual la solución se siembra si no se observa crecimiento cristalino. Una

vez que el crecimiento cristalino ha comenzado, la mezcla se enfría adicionalmente a -45°C y se agita durante 2-3 horas, se filtra y se lava con metanol frío (-45°C) (1 x 1 ml por 1 g de destilado). El material se
 5 seca al vacío a 24°C , proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino con una recuperación del 80-85% y una potencia $>98\%$.

Preparación 2

10 (4*S*,6*S*)-4-Hidroxi-2-tiabicciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo



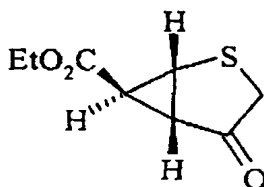
A una solución de (6*S*)-4-tiabicciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo (22,2 g, 131 mmol) en 136 ml de tetrahydrofurano en una atmósfera de nitrógeno a 0°C
 15 se le añade complejo de borano-THF (98 ml, 98 mmol) durante 15-20 minutos. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la reacción se deja calentar a 15°C y se agita hasta que está completa por HPLC (1,5-2 horas).
 la reacción se enfría a 0°C y se transfiere durante 10-
 20 15 minutos a 111 ml de una solución de tampón pH 7 1 N pre-enfriada (0°C) mientras se mantiene la temperatura a 0°C . A la mezcla se le añade perborato sódico monohidrato (15,6 g, 157 mmol) como un sólido en cinco porciones, de forma que la temperatura se mantiene por
 25 debajo de 20°C . La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 h seguido de la adición de 222 ml de agua. Después de agitar durante 2 horas, los peróxidos se inactivan por la adición de tiosulfato sódico pentahidrato (9,7 g) disuelto en 24
 30 ml de agua seguido de agitación durante 10 minutos. La mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 222 ml). Los

extractos orgánicos reunidos se lavan con bicarbonato
sódico acuoso saturado (1 x 222 ml) seguido de salmuera
(1 x 222 ml) y concentración al vacío a sequedad. El
producto bruto se disuelve en 1,2-dicloroetano (1 ml
5 por 1 g de aceite bruto) y se carga en una columna de
gel de sílice (4 g de gel de sílice por 1 g de aceite
bruto suspendido y empaquetado en acetato de etilo al
15%-heptano). La columna se eluye con acetato de etilo
10 al 15%-heptano hasta que el producto es visible por
TLC, momento en el que el disolvente se cambia a
acetato de etilo al 50%-heptano. Todas las fracciones
que contienen el producto del título se combinan y
concentran al vacío hasta un aceite. El rendimiento
global está en el intervalo del 55-65%.

15

Preparación 3

(6S)-4-oxo-2-tiabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de
etilo



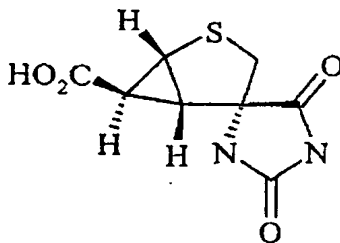
A una solución de dimetilsulfóxido (33,4 ml, 471
20 mmol) en 194 mmol de cloruro de metileno a -70°C se le
añade lentamente una solución de anhídrido
trifluoroacético (33,2 ml, 235 mmol) en 73 ml de
cloruro de metileno durante 30 minutos (la temperatura
se mantiene por debajo de -66°C). Después de agitar
25 durante 20 minutos, se añade durante 60 minutos una
solución de (4S,6S)-4-hidroxi-2-
tiabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (34,1 g,
181 mmol) en 194 ml de cloruro de metileno, de tal
forma que la temperatura se mantiene por debajo de -
30 60°C. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se

trata con trietilamina (75,7 ml, 543 mmol) durante 35 minutos, de tal forma que la temperatura permanece por debajo de -50°C . La reacción se deja en agitación durante 1 hora más, momento en el que el baño de refrigeración se retira y se añaden 400 ml de ácido clorhídrico 2 N. Después del calentamiento a 0°C , las capas se separan y la capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 2 N (1 x 300 ml), bicarbonato sódico acuoso 1 N (1 x 670 ml) y agua (1 x 300 ml), seguido de secado sobre sulfato sódico, filtración y concentración al vacío hasta un aceite rojo que solidifica tras reposo. El producto bruto se aplica a una capa de gel de sílice (2 g por 1 g de alcohol de partida empaquetado con cloruro de metileno) y se eluye con cloruro de metileno (200-300 ml). Todas las fracciones que contienen el producto se recogen y concentran, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja/pardo. Los rendimientos típicos corregidos están en el intervalo de 85-90%.

20

Preparación 4

Ácido (6*S*,11*S*)-8,10-dioxo-2-tiaspiro[biciclo[3.1.0]hexano-4,5'-imidazolidina]-6-carboxílico



25

Se combinan carbonato amónico (2,46 g, 25,6 mmol) y cianuro potásico (0,817 mg, 12,5 mmol) en 19,9 ml de metanol y se deja en agitación durante 30 minutos. La mezcla se trata con una solución de (6*S*)-4-oxo-2-tiabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (2,39 g,

12,8 mmol) en 19,9 ml de metanol y la reacción se calienta a 30°C y se agita durante 23 horas. Los volátiles se evaporan y el residuo se disuelve en hidróxido sódico 2,75 N (13,1 ml) y se agita durante 1 hora. Después de la dilución con 13,1 ml de agua, el pH se reduce a 3,1 con ácido clorhídrico concentrado y se siembra con Ácido (6*S*,11*S*)-8,10-dioxo-2-tiaspiro[biciclo[3.1.0]hexano-4,5'-imidazolidina]-6-carboxílico. El pH se reduce a 1,0 y la suspensión se enfría a 0°C y se agita durante 1,25 horas. Se recoge el sólido castaño, se lava con agua fría (2,3 ml y 0,8 ml) y se seca durante una noche al vacío a 40°C, dando 2,00 g (pureza del 55% corregido) de Ácido (6*S*,11*S*)-8,10-dioxo-2-tiaspiro[biciclo[3.1.0]hexano-4,5'-imidazolidina]-6-carboxílico. El filtrado se diluye con 50 ml de acetato de etilo y se trata con 18 g de cloruro sódico. Después de agitar durante 15 minutos, las capas se separan y la capa acuosa se lava adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío hasta una suspensión (aprox. 5 ml), a la que le añade terc-butil metil éter (25 ml) seguido de agitación durante una noche. El sólido se recoge, se lava con terc-butil metil éter y se seca al vacío a 40°C durante 2 horas, proporcionando 0,64 g (pureza del 10% corregido) del compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de hidantoínas diastereoméricas. La segunda extracción de hidantoínas se combina con la primera extracción y se somete a la siguiente etapa.

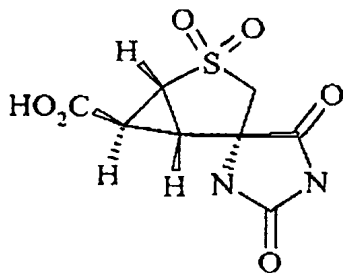
Resolución

A una suspensión de ácido racémico (15 g, 65,7 mmol, una relación aprox. 6:1 de hidantoínas diastereoméricas) en 300 ml de etanol y 75 ml de agua

se le añade (*R*)-fenilglicinol (9,0 g, 65,7 mmol). La mezcla se calienta a aprox. 80°C para efectuar la disolución. La solución oscura se deja enfriar lentamente y se observa precipitación a 40-45°C. La suspensión se enfría adicionalmente a 0°C y se mantiene durante 1-1,5 horas. La solución se recoge, se lava (con agitación) con 4:1 de etanol:agua (1 x 60 ml, pre-enfriado a 0°C) y se seca al vacío a 65°C durante 12-24 horas. Los rendimientos típicos de la sal resuelta están en el intervalo de 37-45%, observándose un ee de >98% y un de >98%. La sal resuelta se disuelve en 6 volúmenes (ml por g) de agua seguido de tratamiento con 1,1 equiv. de HCl concentrado. La suspensión se enfría a 0°C y se deja en agitación durante 1 hora seguido de filtración, aclarado con 1 volumen de agua fría y secado al vacío a 60°C. Los rendimientos típicos del compuesto del título son >90% con un % de de y un % de ee >99%.

Preparación 5

Ácido (6*S*,11*S*)-2,2,8,10-Tetraoxo-2-tiaespiro[biciclo[3.1.0]hexano-4,5'-imidazolidina]-6-carboxílico



A una mezcla de 6,8 ml de agua, 0,7 ml de hidróxido sódico acuoso al 50% y 186 mg (0,74 mmol) de ácido tungstíco se le añade ácido (6*S*,11*S*)-2,2,8,10-tetraoxo-2-tiaespiro[biciclo[3.1.0]hexano-4,5'-imidazolidina]-6-carboxílico (3,4 g, 14,9 mmol). La solución resultante se calienta a 50°C y se trata con

peróxido de hidrógeno (7,7 ml, 74,5 mmol) lentamente durante 66 minutos. Posteriormente, la reacción se deja en agitación a 47-48°C durante 5 horas, seguido de refrigeración a 0°C, filtrado sobre una capa fina de Celite y aclarado con agua fría (1 x 2 ml). El filtrado se calienta a 50°C y se trata con ácido clorhídrico concentrado a pH = 1,5. La suspensión se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Tras la refrigeración a 0°C, la suspensión se filtra, se lava con agua fría (2 x 2 ml) y se seca al vacío a 55°C hasta un peso constante, proporcionando 3,19 g (82%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$[\alpha]^{25}_D$ -48,6° (c, 1,19, NaOH 1 N).

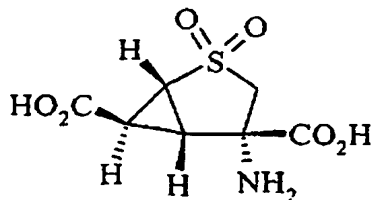
p.f. 275°C (gris), 295°C (pardo).

500 MHz ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,15 (s a, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 3,85 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,74 (dd, 1H, $J = 7,0, 4,0$ Hz), 3,03 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 2,80 (dd, 1H, 7,0, 4,0 Hz), 2,39 (t, 1H, $J = 4,0$ Hz); 125 MHz ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 174,39, 169,87, 156,35, 62,67, 52,59, 44,16, 31,69, 21,92; FTIR (KBr) 3317 (s), 3250 (s), 3211 (s), 3086 (w), 1791 (s), 1742 (s), 1713 (s), 1327 (s), 1192 (8), 1140 (8) cm^{-1} .

Anal. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: : C, 36,93; H, 3,10; N, 10,77, Encontrado: C, 36,76; H, 3,07; N, 10,60.

Preparación 6

Ácido (1*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-[(2'*S*)-(2'-amino-propionil)amino-(2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano)-4,6-dicarboxílico

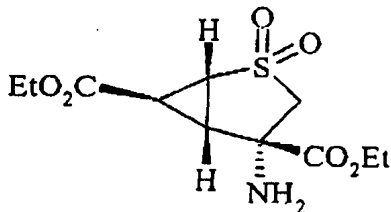


A un reactor Parr de acero inoxidable se le añade ácido (6*S*,11*S*)-2,2,8,10-Tetraoxo-2-tiaespiro[biciclo[3.1.0]hexano-4,5'-imidazolidina]-6-carboxílico (2,50 g, 9,60 mmol) e hidróxido sódico 2 N (24,0 mol, 48,0 mmol). Después, la mezcla se calienta a 95°C y se agita durante 21 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se trata con carbón activado (1,25 g). La mezcla se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra hasta 17 g y se diluye con H₂O, produciendo un peso de 24 g. El pH se reduce a 6,5 usando HCl conc. y la mezcla se calienta a 62°C. Después, el pH se reduce a 2,5 usando HCl conc. y se produce la cristalización. La suspensión se deja enfriar a 30°C antes de ajustar el pH a 1,7 y su temperatura se reduce a 5°C. Después, la suspensión se mantiene a esta temperatura durante 18 horas y el sólido se lava con H₂O frío (2 x 29 ml). El sólido blanco se seca al vacío a 45°C, produciendo el compuesto del título (1,81 g, 80%). El compuesto del título se suspende en 10 volúmenes de agua y se calienta a 85°C durante 3-4 horas, se enfría a temperatura ambiente, se agita durante 2-3 horas, se filtra y se lava con agua (1 x 1 volumen). La recuperación es > del 95%.

25

Preparación 7

Éster dietílico del ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



A una suspensión de ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (55,0 g,

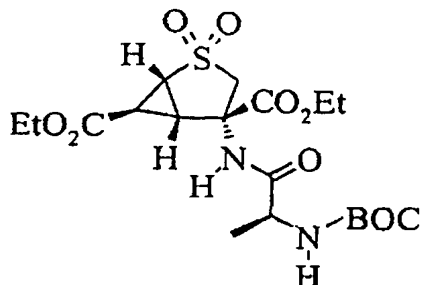
234 mmol) en 780 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente se le añade gota a gota durante 15 minutos cloruro de tionilo (85 ml, 1,17 mol). La suspensión se calienta a reflujo y se agita durante 13 horas antes de
 5 dejar que la mezcla turbia se enfríe a temperatura ambiente y de concentrarla al vacío. El residuo se diluye con 500 ml de acetato de etilo y se trata con 430 ml de carbonato sódico acuoso al 15% durante 15 minutos con agitación manual, dando un pH final de 10.
 10 Después, se añaden 100 ml más de agua para disolver algo de las sales que precipitan, las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (1 x 125 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (1 x 500 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y
 15 se concentran al vacío dando una mezcla de aceite/agua. La mezcla se diluye con acetato de etilo (200 ml) y salmuera (120 ml) y las capas se separan. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío, produciendo 63,92 g (94%) del compuesto del
 20 título en forma de un sólido blanquecino.

MS(ES): 290,3 [$\text{M}^+ + 1$]

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,31 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,19 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,77 (dd, 1H, $J = 14,4$, 0,7 Hz), 3,36 (ddd, 1H, $J = 7,1$, 3,7, 1,2 Hz), 2,92
 25 (dd, 1H, $J = 7,1$, 4,4 Hz), 2,80 (d, 1H, $J = 14,4$), 2,44 (dd, 1H, $J = 4,4$, 0,7 Hz), 1,92, (s a, 2H), 1,34 (s, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,29 (s, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Preparación 8

30 Éster etílico del ácido 1S,2S,5R,6S-4-[2'S-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



A una solución de N-Boc-L-alanina (43,52 g, 230 mmol) y N-metil morfolina (25,5 ml, 232 mmol) en 457 ml de cloruro de metileno a -30°C en una atmósfera de nitrógeno se le añade gota a gota durante 10 minutos cloroformiato de *iso*-butilo (30,4 ml, 234 mmol). La suspensión fina resultante se deja en agitación a -25 - -30°C durante 30 minutos, momento en el que se añade, durante 25 minutos, una solución de éster dietílico del ácido *1S,2S,5R,6S*-4-amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (63,90 g, 219 mmol) en 213 ml de cloruro de metileno, de tal forma que la temperatura de la reacción no exceda de -25°C . Después de completarse la adición, la reacción se retira del baño de refrigeración y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos, momento en el que la temperatura alcanza 19°C y el color se transforma en naranja pálido. La reacción se trata con 350 ml de ácido clorhídrico 1 N y las capas se separan. La capa orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 350 ml) y salmuera (1 x 350 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío hasta una espuma blanca (105,2 g).

MS (ES): 461,0 [$\text{M}^+ + 1$]

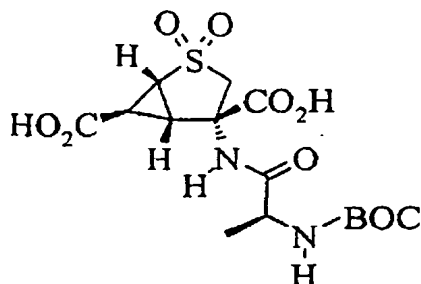
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,62 (s a, 1H), 4,90 (d a, 1H, $J = 7$ Hz), 4,34-4,10 (m, 6H), 3,39 (ddd, 1H, $J = 7,2, 3,9, 1,0$ Hz), 3,00 (dd, 1H, $J = 7,1, 3,9$ Hz), 2,90

(d a, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,43 (t, 1H, $J = 4,1$ Hz), 1,46 (8, 9H), 1,31 (m, 9H).

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 173,0, 168,6, 167,6, 80,9, 76,5, 63,3, 62,3, 59,9, 55,7, 42,8, 31,5, 28,2, 22,7, 16,6, 14,0, 13,9.

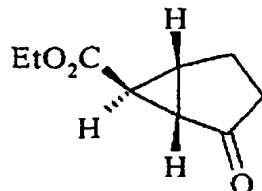
Preparación 9

Ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



10

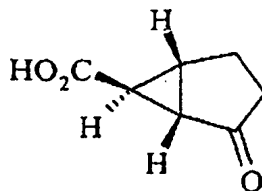
A una solución del éster etílico del ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (181,4 g, 392 mmol teórico) en 292 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se le añaden 490 ml (980 mmol) de hidróxido sódico 2 N. La mezcla bifásica se deja en agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 1,25 horas, momento en el que la reacción es homogénea. La mezcla se diluye con 490 ml de acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se diluye con 490 ml de acetato de etilo y el pH de la mezcla se reduce a 1,5 con HCl concentrado. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae de nuevo con 245 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4) y se concentran, proporcionando 167,9 g del compuesto del título en forma de una espuma blanca.

Preparación 10(6*S*-2-Oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

5 A una suspensión de bromuro de
 (etoxicarbonilmetil)dimetil sulfonio (134 g, 585 mmol)
 en 486 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente se le
 añaden gota a gota durante 15 minutos 87,4 ml (585
 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Después de
 agitar durante 1 hora, la mezcla amarilla se trata con
 10 40 g (487 mmol) de 2-ciclopenten-1-ona durante 10
 minutos. La mezcla se deja en agitación durante una
 noche, momento en el que se añaden 480 ml de *terc*-butil
 metil éter, seguido de lavado con ácido clorhídrico 1 N
 (1 x 240 ml). La capa acuosa se lava con *terc*-butil
 15 metil éter (1 x 240 ml). Los extractos orgánicos se
 lavan con salmuera (1 x 400 ml), se secan (MgSO₄), se
 filtran y se concentran al vacío, proporcionando (6*S*-2-
 oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo en forma
 de un sólido naranja (84,8 mg). El material bruto puede
 20 purificarse mediante destilación (~138°C, 100 mm de
 Hg), seguido de la suspensión del destilado
 solidificado en heptano, filtrado y secado.

Preparación 11

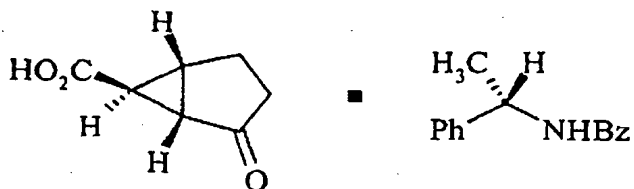
Ácido (±)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



A una solución de (6*S*)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (30,2 g, 180 mmol, sin corregir) en 30 ml de etanol a temperatura ambiente se le añaden 89 ml (178 mmol) de hidróxido sódico 2 N. Después de
 5 agitar durante 80 minutos, la mezcla de reacción se lava con terc-butil metil éter (1 x 90 ml) y la capa acuosa se trata con ácido clorhídrico conc. (18 ml) para conseguir un pH = 1,0. La mezcla se trata con 15 g de cloruro sódico seguido de lavado con acetato de
 10 etilo (3 x 90 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran al vacío, dando 23,8 g (95% sin corregir) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

Preparación 12

15 Sal N-bencil- α -metilbencilamina del ácido (+) (6*S*)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico



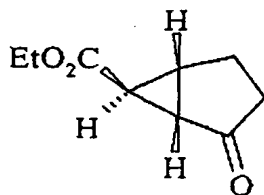
A una solución se ácido (\pm)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (11,9 g, 84,9
 20 mmol, potencia del 100% asumida) en 119 ml de 6:1 de acetato de etilo:etanol a reflujo se le añaden 18 g (85,1 mmol) de (*S*)-N-bencil- α -metilbencil-amina. Después de la disolución, la mezcla se deja enfriar, seguido de sembrado a 52°C. Después de la refrigeración
 25 a temperatura ambiente y la agitación durante 13,5 h más, los cristales se recogen y se lavan con 6:1 de acetato de etilo:etanol (2 x 48 ml). El secado al vacío produce 10,8 g (36%, 77% de) de la sal resuelta en forma de un sólido.

El de de la sal se determina por análisis de GC quiral del éster metílico derivado preparado como se indica a continuación: 150 mg de la sal resuelta se disuelven en 5 ml de cloruro de metileno y se lava con
 5 ácido sulfúrico 1 N (2 x 1 ml). La capa orgánica se seca, se filtra, se diluye con 2 ml de metanol y se trata con 1 ml de trimetilsilil diazometano 2 M en hexanos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se concentra al vacío,
 10 produciendo el éster metílico adecuado para el análisis de GC quiral.

Condiciones de GC: columna 30 m X 0,25 mm X 0,25 μ β -DEX 325, temperatura de la estufa 140°C, helio como gas portador a 1 ml/min, detección FID a 250°C,
 15 división de 1 μ l 1:100, muestra a una concentración de 1 mg/ml en cloruro de metileno.

Preparación 13

(6S)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo



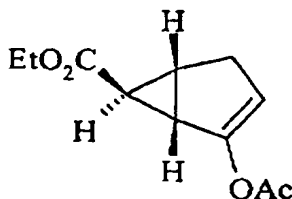
20 A una suspensión de 46,3 g (132 mmol) de Sal N-bencil- α -metilbencilamina del ácido (+) (6S)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico en 200 ml de acetato de etilo se le añaden 198 ml (198 mmol) de hidróxido sódico 2 N. Después de mezclar bien, las
 25 capas se separan y la capa acuosa se lava con acetato de etilo (1 x 200 ml). La capa acuosa se trata con 18 ml (211 mmol) de ácido clorhídrico conc. y 100 g de cloruro sódico. La mezcla se deja agitar durante 30 minutos seguido de lavado con acetato de etilo (2 x 200

ml). Los extractos orgánicos se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran al vacío, proporcionando 18,3 g (99%) del ácido resuelto [ácido (+) (6*S*)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico] en forma de un sólido blanco.

Después, se disuelven 10 g (71 mmol) del producto de ácido resuelto bruto anterior en 42 ml de etanol y se trata gota a gota con 4 ml (71 mmol) de ácido sulfúrico conc. La mezcla se calienta a 45°C y se deja en agitación durante 75 minutos. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añaden 42 g de agua junto con 20 ml de acetato de etilo y 12 g de bicarbonato sódico. Después de agitar durante varios minutos, la mezcla se lava con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran al vacío, proporcionando 11 g (92%) de (6*S*)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco. La cristalización en 6:1 de heptano:terc-butyl metil éter (3,5 ml por g de sustrato) proporciona este compuesto del título con un rendimiento de aproximadamente el 80% y un ee >98% según se determina por análisis de GC quiral.

Preparación 14

Acetato de (6*S*)-6-(etoxicarbonil)biciclo[3.1.0]hex-2-en-2-ilo



Una mezcla de (6*S*)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (380,1 g, 2,26 mol) y ácido sulfúrico (18 M, 6,3 ml, 0,11 mol) en acetato de

isopropenilo (2,26 l) se calienta a reflujo usando un aparato Dean-Stark durante 2,5 horas, momento en el que el análisis GC revela una mezcla 9:1 del compuesto del título frente a (6S)-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo. Después de la retirada de 950 ml de disolvente por destilación durante 1 hora, la GC muestra que la relación de producto/material de partida es de 17:1. Se añaden más acetato de isopropenilo (900 ml) y H_2SO_4 conc. (3,15 ml) y la mezcla se agita a reflujo durante otras 15 horas, momento en el que la GC muestra una relación 27:1 de producto/material de partida. Después de retirar por destilación 1,35 l más de disolvente, la mezcla se enfría a temperatura ambiente antes de diluirse con MTBE (2 l), H_2O (250 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (600 ml). Las capas se separan, la capa orgánica se lava con salmuera (400 ml) y las capas orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran hasta un aceite rojo oscuro/pardo (540 g). El aceite bruto se divide en dos porciones iguales y se filtra a través de SiO_2 ultrarrápido (713 g para cada lote), eluyendo con 10:1 de heptano:acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto de los dos lechos cortos se combinan y se concentran, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (460 g, 97%; 90% corregido para el disolvente por RMN). La cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:5) proporciona una muestra analíticamente pura del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +185^\circ$ (c 1,48, CHCl_3)

500 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 5,19-5,18 (m, 1H), 4,12 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,11 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,22-2,19 (m, 1H),

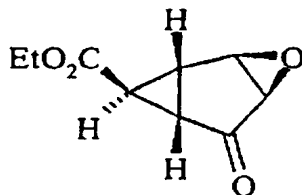
2,16 (s, 3H), 1,39 (dd, 1H, $J = 2,5, 2,5$ Hz), 1,25 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,37, 169,01, 152,26, 111,56, 61,28, 32,47, 32,40, 29,72, 24,97, 21,67, 14,95.

5 FTIR (CHCl_3) 3026 (m), 2985 (m), 1724 (s), 1272 (s), 1187 (s) cm^{-1} .

ES HRMS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 228,1236, encontrado 228,1252.

Preparación 15

10 (3*S*,1*R*,6*R*)-7-Oxa-oxotriciclo[4.1.0.0<2,4>]heptano-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de acetato de (6*S*)-6-(etoxicarbonil)biciclo[3.1.0]hex-2-en-2-ilo (212,2 g, 1,01 mol) y 2,3-dicloro-5,6.-diciano-1,4-benzoquinona (252,0 g, 1,11 mol) en 2,02 l de 1,4-dioxano se calienta a reflujo y se agita durante 17 horas, momento en el que el análisis de GC muestra la conversión completa de (6*S*)-4-oxobiciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con THF (564 ml). Después, la mezcla se enfría a 8°C y se le añade 1,8-azabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (377 ml, 2,52 mmol) durante 30 minutos, de tal forma que la temperatura de la solución se mantiene por debajo de 10°C. Después, la mezcla se enfría a 5°C y se añade durante 50 minutos hidróperóxido de terc-butilo (70% en peso en agua, 210 ml, 1,51 mol), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 9°C. Después, la mezcla se agita

durante otros 50 minutos, la reacción se filtra y la torta parda se lava con MTBE (2 x 800 ml). Al filtrado se le añaden 1,20 l de HCl 1 N y, después de mezclar bien, las capas se separan. La capa orgánica se lava
 5 secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado (1,20 l), Na₂S₂O₃ acuoso saturado (1,20 l) y salmuera (600 ml). Después, la solución se seca (Na₂SO₄) y se concentra hasta un sedimento naranja que se diluye con 200 ml de heptano. Los volátiles se evaporan para producir un
 10 sólido naranja que se tritura con 350 ml de heptano y se filtra, lavando la torta con más heptano (2 x 175 ml). El sólido recogido se seca al vacío a temperatura ambiente durante 17 horas, proporcionando 138,7 g (75%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo-
 15 amarillo. La cristalización en MTBE proporciona una muestra analíticamente pura del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$[\alpha]^{25}_D$ +2,3° (c 1,20, CHCl₃), +8,4° (c 1,28, acetona): p.f. 129-130°C.

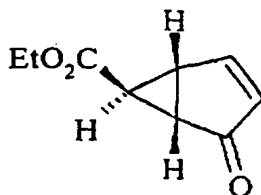
20 500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,16 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,99 (t, 1H, J = 2,5 Hz), 3,24-3,23 (m, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,21- 2,19, (m, 1H), 2,08 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 201,19, 168,84, 62,42, 57,04, 51,25, 31,16, 30,54,
 25 29,60, 14,79.

FTIR (KBr) 3087 (w), 3059 (w), 3051 (w), 3007 (w), 2993 (w), 2963 (w), 1753 (s), 1719 (s), 1273 (s), 1191 (s), 1009 (m), 848 (m) cm⁻¹.

Análisis calculado para C₉H₁₀O₄: C, 59,34; H, 5,53.
 30 Encontrado: C, 59,32; H, 5,43.

Preparación 16

(6S)-4-oxobiciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



Aunque el compuesto del título se usa típicamente *in situ* en la preparación de (3*S*,1*R*,6*R*)-7-oxa-5-oxotriciclo[4.1.0.0<2,4>]heptano-3-carboxilato de etilo, se obtiene una muestra del compuesto del título analíticamente pura filtrando la mezcla de reacción que contiene este compuesto y evaporando el filtrado para dar un sólido pardo. El sólido se resuspende en acetato de etilo, la suspensión se filtra y el filtrado se concentra. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (1:5 a 1:2) da el compuesto del título, que se recrystaliza en acetato de etilo caliente y se cromatografía de nuevo usando las condiciones previas, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$[\alpha]^{25}_D -268^\circ$ (c 1,17, CHCl_3).

p.f. 97-98°C.

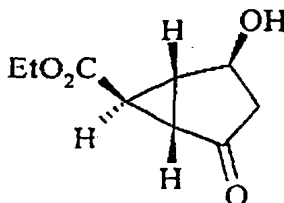
500 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,60 (ddd, 1H, $J = 5,5, 2,5, 0,75$ Hz), 5,73 (dd, 1H, $J = 5,0, 0,5$ Hz), 4,15 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,60 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 1,26 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203,96, 168,61, 160,33, 130,29, 62,03, 46,53, 30,72, 29,62, 14,82.

FTIR (KBr) 3080 (m), 2996 (m), 1717 (s), 1695 (s), 1266 (s), 1291 (m), 1191 (s), 1179 (s) cm^{-1} .

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 65,05; H, 6,07. Encontrado: C, 64,97; H, 6,01.

Preparación 17

(4*S*,6*S*)-4-hidroxi-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo



Una solución agitada de (3*S*,1*R*,6*R*)-7-oxa-5-oxotriciclo[4.1.0.0<2,4>]heptano-3-carboxilato de etilo (36,3 g, 0,20 mol) en 667 ml de acetona se trata
 5 secuencialmente con acetato sódico (36,1 g, 0,44 mol), yoduro sódico (65,8 g, 0,44 mol) y ácido acético (27,5 ml, 0,48 mol). La mezcla se deja en agitación a 30°C durante 15 horas antes de retirarse la acetona al vacío, dejando detrás un sólido pardo que se reparte
 10 entre acetato de etilo (323 ml) y H₂O (323 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se lava con acetato de etilo (3 x 323 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan secuencialmente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (364 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (364 ml). Cada lavado
 15 acuoso se extrae de nuevo con acetato de etilo (323 ml). Los extractos orgánicos se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran hasta un aceite rojo-pardo que se disuelve en 300 ml de etanol. La evaporación de los volátiles produce el producto del título en forma de un
 20 aceite rojo-pardo (41,8 g, 114%). La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (1:2 a 2:1) seguido de cristalización en MTBE caliente proporciona una muestra analíticamente pura del compuesto del título en forma de un sólido
 25 blanco.

$[\alpha]_D^{25} +3,9^\circ$ (c 1,39, CHCl₃), +6,0 (c 1,69, MeOH)

p.f. 81-82°C.

500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,60 (s a, 1H), 4,16 (q, 2H, J= 7,0 Hz), 2,66 (dd, 1H, J= 5,0, 4,0 Hz), 2,42-
 30 2,40 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H, J = 19,0, 5,5 Hz), 2,24 (d

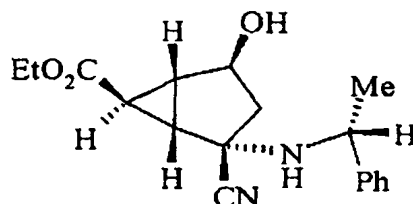
a, 1H, J= 3,0 Hz), 2,07 (d, 1H, J = 19,0 Hz), 1,91 (t, 1H, J= 3,0 Hz), 1,27 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 125 ¹³C NMR (CDCl₃) δ 209,74, 170,07, 69,04, 62,32, 43,47, 36,89, 34,95, 26,14, 14,83.

5 FTIR (KBr) 3607 (w), 3447 (w), 3025 (m), 2985 (w), 1739 (s), 1728 (s), 1270 (s), 1187 (s) cm⁻¹.

Análisis calculado para C₉H₁₂O₄: C, 58,69; H, 6,57. Encontrado: C, 58,48; H, 6,63.

Preparación 18

10 2-[(1R)-1-feniletil]amino] (2S,4S,6R)-2-ciano-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo



A una solución de (4S,6S)-4-hidroxi-2-oxobiciclo[3.1.0]-6-carboxilato de etilo (68,2 g
15 corregido a 60,0 g debido a la contaminación de etanol, 0,326 mol) en etanol (332 ml) y H₂O (332 ml) se le añade (R)-metilbencilamina (46,3 ml, 0,359 mmol) y NaCN (20,8 g, 0,424 mol), manteniendo la temperatura entre 20 y 25°C. Después se añade HCl concentrado (35,3 ml,
20 0,424 mol) durante 10 minutos mientras se mantiene la temperatura de reacción anterior. La mezcla parda oscura se agita durante 1 hora antes de sembrarse con el compuesto del título para iniciar la cristalización. La suspensión se en agitación durante 1 hora antes de
25 añadir H₂O (664 ml). Después, la suspensión se agita durante 1,75 horas más y el compuesto del título se recoge en forma de un sólido castaño que se lava con H₂O (332 ml). Se saca aire a través de la torta húmeda del filtro durante 25 minutos antes de que el material
30 se use directamente en la hidrólisis de nitrilo (peso

de la torta húmeda 145 g). Aunque el compuesto del título se descompone rápidamente durante el secado al vacío a temperaturas mayores de 25°C, es posible secar pequeñas muestras al vacío a temperatura ambiente sin descomposición.

$[\alpha]^{25}_D +81,6^\circ$ (c 1,18, CHCl_3).

p.f. 70-72°C (descomp.)

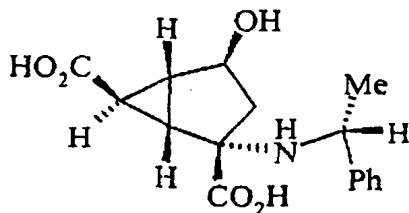
500 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,39 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 7,26-7,16 (m, 3H), 4,31 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 4,22 (q, 1H, $J = 6,5$ Hz), 3,93-3,85 (m, 2H), 2,33 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 2,01 (t a, 1H, $J = 4,5$ Hz), 1,64 (dd, 1H, $J = 15,0, 5,0$ Hz), 1,55-1,54 (m, 1H), 1,40-1,39 (m, 4H), 1,17 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 170,54, 144,85, 128,61, 127,45, 127,38, 121,88, 72,17, 61,02, 60,66, 56,57, 45,82, 36,70, 34,45, 25,83, 21,75, 14,22.

FTIR (KBr) 3568 (m), 3489 (m), 3285 (m), 2923 (m), 2228 (w), 1712 (s), 1298 (m), 1197 (m) cm^{-1} .

FAB HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,1709, encontrado 315,1704.

Preparación 19

Ácido 2-(((1R)-1-feniletil)amino) (2S,4S,6R)-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



A una solución de la torta húmeda de 2-(((1R)-1-feniletil)amino) (2S,4S,6R)-2-ciano-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (teórico 0,326 mmol) en DMSO (220 ml) se le añade lentamente H_2O_2 al 30% (44,5 ml, 0,426 mmol),

manteniendo la temperatura por debajo de 27°C. La temperatura se redujo a 19°C y se añadió lenta y cuidadosamente NaOH 5 N (52,3 ml, 0,262 mol) al principio durante 15 minutos, manteniendo la temperatura entre 22 y 27°C. Para manipular la exotermia de esta reacción se requiere un baño de hielo de capacidad apropiada. Después, la mezcla parda heterogénea se agita durante 20 minutos al intervalo de temperatura anterior y la HPLC muestra que el material de partida se ha consumido, dando un intermedio de amida. Después, la reacción se agita durante 1,5 horas más, se añade Na₂SO₃ (13,7 g, 0,109 mol) y la mezcla se agita durante 15 minutos, momento en el que la mezcla da un resultado negativo en el ensayo de peróxidos con papel de almidón-yoduro. Después de la adición de NaOH 3 N (291 ml, 0,873 mol), la mezcla se calienta a 85°C y se agita durante 18 horas. La mezcla parda homogénea se enfría a 30°C y se añade HCl concentrado para reducir el pH a 3,6, mientras se mantiene la temperatura entre 30 y 35°C. Después de que haya comenzado la cristalización a pH 3,6, la suspensión se agita durante 15 minutos antes de reducir el pH a 2,5. Después, la mezcla se agita durante 10 minutos más, se enfría a 2°C y se agita durante 2 horas antes de recoger el sólido gris y lavarlo con H₂O fría (400 ml) y EtOH (300 ml). Los sólidos recogidos se secan al vacío a 45°C durante 17 horas, proporcionando 42,9 g (43% desde el inicio de la Preparación 18) del compuesto del título. Para procesar todo el compuesto del título producido en la reacción, se recupera de las aguas madre de la siguiente forma. La porción de etanol de las aguas madre se evapora y el residuo se combina con la porción acuosa de las aguas madre. Después de la destilación de H₂O (485 ml) a presión reducida, el pH de las aguas madre se ajusta a 12,9 con 70 ml de NaOH 5 N y 5 ml de

NaOH al 50%. Después, la solución se lava con *n*-BuOH (3 x 800 ml), su pH se ajusta a 2,5 con HCl concentrado y la solución se concentra. El residuo se diluye con EtOH (100 ml) y los volátiles se evaporan (2 X). El residuo se diluye con EtOH (150 ml) y el sólido castaño que contiene compuesto del título adicional y sales se lava con EtOH (75 ml) y se seca a 50°C al vacío hasta un peso de 102 g. Las dos extracciones del compuesto del título se usan en la posterior esterificación.

$[\alpha]_D^{25} +4,5^\circ$ (c 1,17, NaOH 1 N).

p.f. 220°C (gris a partir de blanquecino), 280°C (pardo)

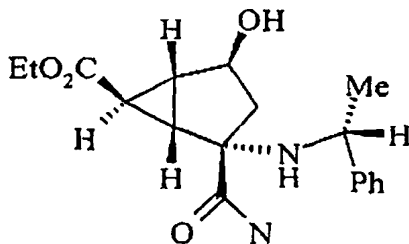
500 MHz ^1H RMN (D_2O , KOD) δ 7,39 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 7,19-7,04 (m, 5H), 3,92 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 3,67 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 1,76 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,37 (dd, 1H, $J = 15,0, 5,0$ Hz), 1,15 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,12 (dd, 1H, $J = 6,0, 3,0$ Hz), 0,92 (t, 1H, $J = 3,3$ Hz); 125 MHz ^{13}C NMR (D_2O , KOD) δ 185,82, 182,96, 148,01, 131,31, 129,97, 129,78, 74,99, 73,84, 58,78, 46,91, 38,05, 35,02, 27,34, 27,15.

FTIR (KBr) 3366 (m), 3072 (s), 2886 (s), 1696 (m), 1611 (m), 1560 (m), 1455 (m), 1377 (m), 1278 (m), 1202 (m), 1188 (m) cm^{-1} .

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 62,94; H, 6,27; N, 4,59. Encontrado: C, 62,70; H, 6,21; N, 4,67.

Preparación 20

2-(((1*R*)-1-feniletíl)amino)(2*S*,4*S*,6*R*)-2-carbamoil-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo



Aunque el compuesto del título se usa típicamente *in situ* en la preparación del ácido 2-(((1R)-1-feniletil)amino) (2*S*,4*S*,6*R*)-4-

hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, el
 5 compuesto podría aislarse, aunque con alguna pérdida de rendimiento debida a la hidrólisis de éster asociada durante la hidrólisis de nitrilo. En el aislamiento, la mezcla de reacción de hidrólisis de nitrilo se reparte entre CH₂Cl₂ y H₂O tan pronto como se consume el 2-
 10 (((1R)-1-feniletil)amino) (2*S*,4*S*,6*R*)-2-ciano-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo. Después de secarse la capa orgánica (MgSO₄) y de concentrarse, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexanos (2.1)
 15 a EtOAc, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

$[\alpha]^{25}_D +61,3^\circ$ (c 1,20, CHCl₃).

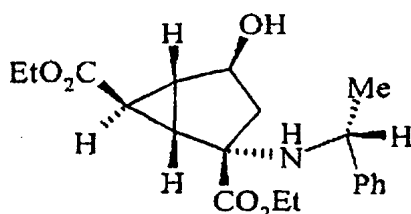
500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,32-7,20 (m, 5H), 7,19 (s
 a, 1H, J= 4,0 Hz), 5,49 (d a, 1H, J = 4,0 Hz), 4,88
 20 (d, 1H, J= 11,5 Hz), 4,24 (dd, 1H, J= 11,5, 6,0 Hz), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,77 (q, 1H, J= 7,0 Hz), 2,21 (d, 1H, J= 15,0 Hz), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,71 (s a, 1H), 1,54 (dd, 1H, J = 14,5, 6,0 Hz), 1,38 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,32 (t, 1H, J = 3,3 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,0
 25 Hz); 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 180,42, 171,47, 146,05, 128,97, 127,43, 126,48, 73,16, 70,76, 61,08, 56,00, 42,82, 35,97, 35,67, 26,13, 21,53, 14,34.

FTIR (CHCl₃) 3441 (m), 3345 (m), 2975 (w), 1725 (s), 1665 (s), 1288, 1186 (m) cm⁻¹.

30 Análisis calculado para C₁₈H₂₄N₂O₄: C, 65,04; H, 7,28; N, 8,43. Encontrado: C, 65,41; H, 7,58; N, 8,32.

Preparación 21

2-[[((1R)-1-feniletíl) amino] (2S,4S,6R)-2-(
(etoxicarbonil)-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-
carboxilato de etilo



5 A una suspensión de ácido 2-[[((1R)-1-feniletíl) amino] (2S,4S,6R)-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (4 g, 13 mmol) en 48 ml de etanol a temperatura ambiente se le
10 añade cloruro de acetilo (11,2 ml, 157 mmol) mediante un embudo de adición, de tal forma que se mantiene un reflujo suave. La mezcla resultante se deja en agitación durante 16 horas más a reflujo y, después de enfriar a temperatura ambiente, se concentra al vacío
15 hasta un residuo sólido. El sólido se trata lentamente con una solución de bicarbonato sódico (6,6 g) en 100 ml de agua seguido de lavado con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran al vacío, dando 4,7
20 g (99%) del compuesto del título en forma de un sólido. La cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (95:5), seguida de cristalización en Et₂O proporciona una muestra analíticamente pura del compuesto del título en forma
25 de un sólido blanco.

$[\alpha]^{25}_D +52,5^\circ$ (c 1,30, CHCl₃).

p.f. 73-74°C.

500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,29-7,14 (m, 5H), 4,25 (dq, 1H, 11,0, 7,0 Hz), 4,18 (dd, 1H, J = 9,5, 5,5 Hz),

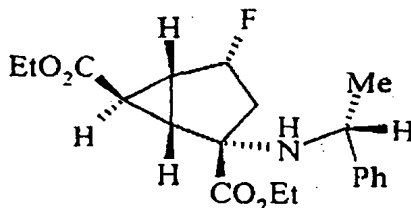
4,10 (dq, 1H, $J = 11,0, 7,0$ Hz), 3,92 (dq, 1H, $J = 11,0, 7,0$ Hz), 3,82 (dq, 1H, $J = 11,0$ Hz, $7,0$ Hz), 3,67 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 2,73 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 2,15-2,12 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,89 (dd, 1H, $J = 6,0, 3,0$ Hz), 1,61 (dd, 1H, $J = 15,0, 6,0$ Hz), 1,36 (t, 1H, $J = 3,5$ Hz), 1,33-1,30 (m, 6H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,0$); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 178,11, 171,59, 146,32, 128,41, 127,07, 126,85, 73,33, 70,15, 62,07, 60,75, 56,66, 44,72, 36,78, 33,61, 26,24, 20,07, 14,37, 14,23.

FTIR (KBr) 3492 (s), 3303 (m), 3055 (w), 2981 (w), 2896 (w), 1722 (s), 1705 (s), 1289 (m), 1251 (m), 1177 (m) cm^{-1} .

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C, 66,46; H, 7,52; N, 3,88. Encontrado: C, 66,42; H, 7,44; N, 3,92.

Preparación 22

2-[[((1R)-1-feniletil)amino](2S,4R,6R)-2-etoxycarbonil)-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo



A una solución de 2-[[((1R)-1-feniletil)amino](2S,4S,6R)-2-(etoxycarbonil)-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (59,0 bruto, 0,163 mol) en CH_2Cl_2 (690 ml) a -20°C se le añade Deoxo-Fluor® (45,1 ml, 0,245 mol) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura entre -15 y -20°C . La mezcla se agita durante 20 minutos a esta temperatura y a 0°C durante 15 minutos antes de la adición lenta de Na_2CO_3 acuoso al 15% (650 ml) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C . Las capas se separan y la capa acuosa se extrae de nuevo

con CH_2Cl_2 (150 ml). Las capas orgánicas reunidas se secan (Na_2SO_4) y se concentran hasta un aceite pardo (73 g). El aceite se purifica sobre una capa de gel de sílice (400 g) eluyendo con EtOAc/heptano (1:6), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (49,7 g, 84%).

$[\alpha]^{25}_D +36,2^\circ$ (c 1,30, CHCl_3).

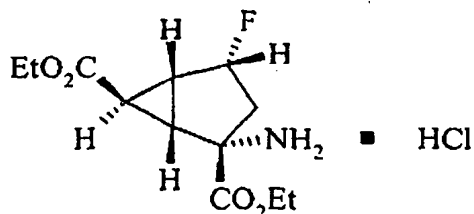
500 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,29-7,14 (m, 5H), 5,22 (ddt, 1H, $J = 8,0, 4,5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 56,0$ Hz), 4,16 (dq, 1H, $J = 11,0, 7,0$ Hz), 4,05 (dq, 1H, 11,0, 7,0 Hz), 3,96 (dq, 1H, 10,5, 7,0 Hz), 3,85 (dq, 10,5, 7,0 Hz), 3,66 (q, 1H, 6,5 Hz), 2,45 (dd, 1H, $J = 14,0, 8,0$ Hz), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,95 (t, 1H, $J = 3,5$ Hz), 1,81 (dt, 1H, $J = 3,5, J_{\text{HF}} = 3,5$ Hz), 1,51 (ddd, 1H, $J = 14,0, 8,0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 22,0$ Hz), 1,32 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,27 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,21 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 125 MHz ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 175,29, 171,66, 146,21, 128,45, 127,03, 126,90, 92,65 (d, $J_{\text{CF}} = 182$ Hz), 68,68 (d, $J_{\text{CF}} = 4,9$ Hz), 61,70, 60,92, 56,13, 38,60 (d, $J_{\text{CF}} = 23,0$ Hz), 33,07 (d, $J_{\text{CF}} = 7,6$ Hz), 32,23 (d, $J_{\text{CF}} = 22,0$ Hz), 26,26 (20,22 (d, $J_{\text{CF}} = 3,9$ Hz), 14,41, 14,24.

FTIR (KBr) 3028 (w), 2983 (w), 1724 (s), 1705 (s), 1293 (m), 1242 (m), 1190 (m), 1037 (m), 1013 (m) cm^{-1} .

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$: C, 66,10; H, 7,21; N, 3,85. Encontrado: C, 66,02; H, 7,00; N, 3,95.

Preparación 23

Clorhidrato del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



Una mezcla de 2-[(1R)-1-feniletil)amino] (2*S*,4*S*,6*R*)-2-(etoxicarbonil)-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (68,4 g, 0,188 mol), HCl conc. (15,7 ml, 0,188 mol) y Pd al 10%/C (seco, 13,7 g) en EtOH (400 ml) se pone en una atmósfera de hidrógeno (344,737 kPa) durante 18 horas. El catalizador se retira por filtración y el filtrado se evapora, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina (59,2 g, 206% corregido a 97% debido a la contaminación con EtOH). La cristalización en EtOAc/MTBE produjo una muestra analíticamente pura del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$[\alpha]^{25}_D +55,6^\circ$ (c 1,17, CHCl₃).

p.f. 86-88°C.

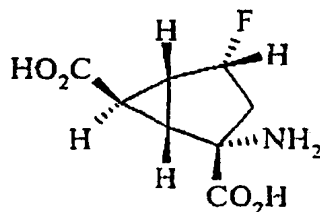
500 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,20 (s a, 2H), 5,50 (ddt, 1H, J = 8,0, 4,5 Hz, J_{HF} = 56,0 Hz), 4,31 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 4,20-4,07 (m, 3H), 2,88 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 2,71 (dd, 1H, J = 14,5, 8,0 Hz), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,16 (ddd, 1H, J = 14,5, 7,5 Hz, J_{HF} = 22,0 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,25 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 125 MHz ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,12, 169,41, 91,94 (d, J_{CF} = 189 Hz), 63,85, 63,66 (d, J_{CF} = 3,8 Hz), 61,73, 34,55 (d, J_{CF} = 26,4 Hz), 31,58 (d, J_{CF} = 7,8 Hz), 30,80 (d, J_{CF} = 24,1 Hz), 20,22, 14,3°1, 14,21.

FTIR (KBr) 3353 (m), 3173 (w), 1729 (s), 1547 (m), 1294 (m), 1269 (m), 1195 (m), 1011 (m) cm⁻¹.

Análisis calculado para C₁₂H₁₈FNO₄: C, 48,74; H, 6,48; N, 4,74. Encontrado: C, 48,80; H, 6,41; N, 4,76.

Preparación 24

Ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



Una solución de NaOH 3 N (251 ml, 0,753 mol) se añade lentamente a clorhidrato del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-amino-4-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (59,2 g bruto, 0,188 mol teórico), manteniendo la temperatura por debajo de 26°C. Después, la mezcla se agita durante 10 minutos y es homogénea. La mezcla se agita durante 1,25 horas a temperatura ambiente antes de reducir el pH lentamente a pH 2 usando HCl conc. mientras se mantiene la temperatura entre 20 y 26°C. A pH 2,8 la mezcla comienza a cristalizar y la suspensión se agita a este pH durante 10 minutos antes de reducir el pH a 2,1 con HCl conc. Después de 15 minutos más de agitación, se añade *i*-PrOH (67 ml) y la suspensión se enfría a 0°C y se agita durante 2 horas. El sólido se recoge y se lava con 37 ml de H₂O fría/*i*-PrOH (4:1). El sólido recogido se seca al vacío a 40°C durante 18 horas, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (33,1 g, 87% desde el inicio de la Preparación 23).

Preparación 25

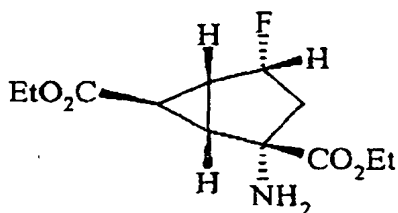
Resuspensión del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-amino-4-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

Una suspensión agitada de ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-amino-4-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (33,0 g, 0,162 mmol) en H₂O (165 ml) se calienta a 89°C durante 1 hora y se le añade *i*-PrOH (41 ml). Después, la mezcla se agita durante 5 minutos a reflujo (83°C) antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente y de

agitar durante 4 horas. El producto se recoge, se lava con *i*-PrOH/H₂O (1:4, 40 ml) e *i*-PrOH (25 ml), y se seca al vacío a 40°C durante 18 horas, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30,6 g, 93%).

Preparación 26

Éster etílico del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



A una suspensión de ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (14,45 g, 71,12 mmol) en 202 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente se le añade gota a gota durante 20 minutos cloruro de tionilo (26 ml, 356 mmol). La suspensión se calienta a reflujo y se deja en agitación durante 3 horas seguido de refrigeración a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se concentra al vacío hasta un residuo que se diluye con 136 ml de acetato de etilo y se trata con 306 ml de carbonato sódico acuoso al 10% durante 15 minutos con agitación manual, de forma que el pH final es 10. Las capas se separan y la capa acuosa se lava con acetato de etilo (1 x 136 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (1 x 136 ml), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran al vacío, proporcionando 17,07 g (93%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

FDMS: $M^*+1 = 260$.

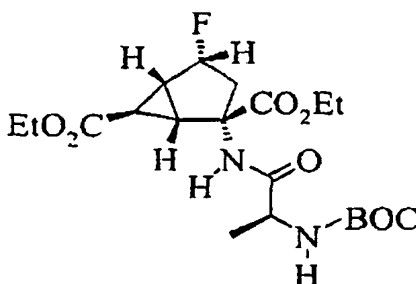
Análisis calculado para $C_{12}H_{18}FNO_4 \cdot 0,1 H_2O$: C, 55,21; H, 7,03; N, 5,37. Encontrado: C, 55,10; H, 6,96; N, 5,22.

p.f. 64-66°C.

5 $[\alpha]^{25}_D = +20^\circ$ (c = 0,96, MeOH), $[\alpha]^{25}_D = +15^\circ$ (c = 1,21, DMSO).

Preparación 27

10 Éster etílico del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



A una solución de N-Boc-L-alanina (38,62 g, 204 mmol) en 396 ml de cloruro de metileno a -22°C en una atmósfera de nitrógeno se le añade gota a gota durante
 15 15 minutos N-metil morfolina (22,44 ml, 204 mmol) seguido de cloroformiato de *iso*-butilo (26,48 ml, 204 mmol) de forma que la temperatura de la reacción no exceda de -18°C. La suspensión fina resultante se deja en agitación a -20°C durante 30 minutos, momento en el
 20 que se añade durante 40 minutos una solución de éster etílico del ácido 1*S*,2*R*,2*S*,5*S*,6*S*-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (49,46 g, 191 mmol) en 247 ml de cloruro de metileno, de tal forma que la temperatura de reacción no exceda de -
 25 16°C. Después de completarse la adición, la reacción se retira del baño de refrigeración y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 70 minutos, momento en el que la temperatura de reacción se alcanza 15°C y el

color se transforma en naranja pálido. La reacción se trata con 408 ml de ácido clorhídrico 1 N seguido de agitación durante 5 minutos y separación de las capas. La capa orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 x 408 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío, produciendo una espuma blanca (88,16 g).

FDMS: $M^+ + 1 = 260$.

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FNO}_4 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: C, 55,21; H, 7,03; N, 5,37. Encontrado: C, 55,10; H, 6,96; N, 5,22.

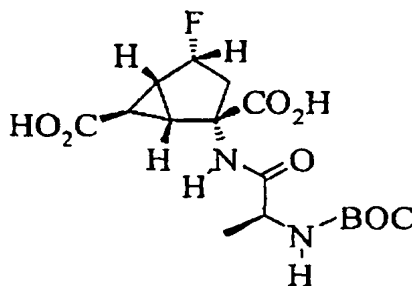
p.f. = 64-66°C.

$[\alpha]^{25}_D = +20^\circ$ (c = 0,96, MeOH), $[\alpha]^{25}_D = +15^\circ$ (c = 1,21, DMSO).

15

Preparación 28

Ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



20

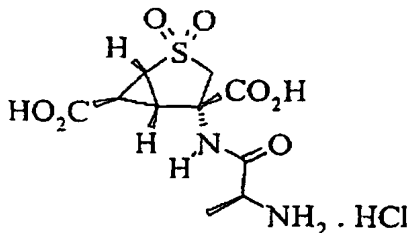
A una solución de éster etílico del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (88,16 g, 191 mmol) en 238 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se le añaden 238 ml (477 mmol) de hidróxido sódico 2 N. La mezcla bifásica se deja en agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 2,5 horas, momento en el que la reacción es homogénea. La mezcla se diluye con 238 ml de *t*-butil metil éster seguido de

25

mezclado y separación de capas. La capa acuosa se diluye adicionalmente con 238 ml de agua y se filtra para eliminar la materia particulada. La solución se trata con HCl concentrado (42,9 ml, 515 mmol) durante 5 30 minutos seguido de sembrado con el compuesto del título y de agitación durante 1 hora. La suspensión resultante se filtra, se lava con agua (2 x 100 ml) y se seca al vacío a 45°C durante 40 horas, proporcionando 72,2 g del compuesto del título en forma 10 de un sólido blanco. Una porción del sólido (69,5 g) se deja en agitación con 490 ml de acetona durante 1 hora, produciendo una solución turbia que se filtra y se lava con acetona (2 x 100 ml). El filtrado se concentra al vacío hasta obtener una espuma blanca que se seca 15 adicionalmente al vacío a 45°C durante 16 horas, proporcionando 61,8 g (corregido para 12% p/p de acetona) del compuesto del título.

Ejemplo 1

Clorhidrato del ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



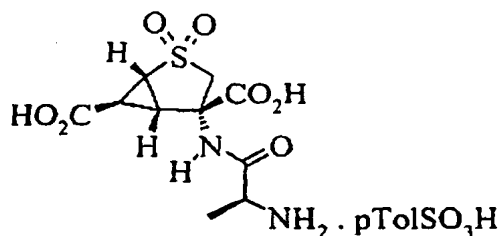
A una suspensión de ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (110,0 25 g, 271 mmol) en 563 ml de acetato de etilo se le añade una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (3,7 M, 514 ml) durante 20 minutos. Después de agitar la suspensión durante 2,5 h, se filtra y la 30 torta se lava con acetato de etilo (1 x 200 ml, 1 x 115

ml). Después del secado al vacío a 46°C durante 18 horas, el compuesto del título se recoge en forma de un sólido blanco (85,77 g, 92%).

¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ: 4,12 (d a, 1H, J = 14,6 Hz, 3,94 (q, 1H, J = 7,1 Hz), 3,52 (ddd, 1H, J = 7,0, 3,9, 0,9 Hz), 3,16 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 3,02 (dd, 1H, J = 7,0, 4,4 Hz), 2,49 (t, 1H, J = 4,1 Hz), 1,52 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 2

10 Tosilato del ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



15 Una suspensión del ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (300 mg, 0,738 mmol) y ácido toluenosulfónico monohidrato (140 mg, 0,738 mmol) en tolueno (3 ml) se calienta a 75°C y se agita durante 45 minutos antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente y de agitarse durante 16 horas. La suspensión se filtra y la torta se lava con tolueno (2 x 1 ml). Después del secado al vacío a 45°C durante 1 hora, se recogen 307 mg (87%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

25 P.f. (DSC) 233°C.

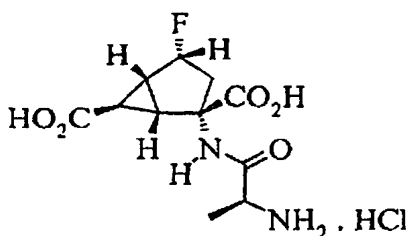
500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,70 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,94 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 3,53 (dd, 1H, J = 7,0, 4,0 Hz), 3,13 (dd, 1H, J = 14, 1,0 Hz), 3,02 (dd, 1H, J = 7,0,

4,5 Hz), 2,48 (t, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,52 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz); 125 MHz ^{13}C RMN (CD_3OD) δ 170,70, 170,32, 169,80, 142,04, 140,78, 128,79, 125,79, 60,20, 54,73, 48,77, 42,44, 30,84, 22,22, 20,20, 16,09.

5

Ejemplo 3

Clorhidrato del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-2-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



10 Una suspensión de ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-[2'*S*-2'-
(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-4-
fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (49,6 g
corregido, 132 mmol) en 447 ml de acetona se deja en
agitación a 50°C durante 35 minutos. La solución turbia
15 se filtra para clarificar la solución, seguido de
agitación con 100 ml de acetona. El filtrado
blanquecino transparente se trata gota a gota durante 5
minutos con 22,1 ml (265 mmol) de ácido clorhídrico
concentrado. La mezcla se calienta a 45-50°C (se
20 observa desprendimiento de gas) y se deja en agitación
durante 90 minutos, después de lo cual la mezcla se
siembra con el compuesto del título, después se retira
la fuente de calor y se deja enfriar gradualmente a
temperatura ambiente. Después de 2 horas, la
25 temperatura había alcanza 25°C y se añade acetona (942
ml) a la suspensión durante 90 minutos. La suspensión
se deja en agitación durante 16 horas más seguido de
filtración, lavado con acetona (2 x 200 ml) y secado al
vacío a 45°C durante 9 horas y a temperatura ambiente
30 durante 64 horas más, produciendo 40,2 g (97%) del

compuesto del título en forma de un sólido blanco. Una muestra de este material se recrystaliza como se indica a continuación: Se disuelven 1,06 g en 0,5 ml de agua y 2,12 ml de acetona con calentamiento a 50°C seguido de dilución con 5,3 ml más de acetona y sembrado. La mezcla ligeramente turbia se trata con 4,2 ml más de acetona seguido de nuevo de sembrado y retirada de la fuente de calor y se deja que se enfríe gradualmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se diluye adicionalmente con 9,5 ml más de acetona durante 30 minutos seguido de agitación durante 15 h. Después del filtrado, el lavado con acetona (2 x 5 ml) y el secado al vacío a 45°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 60 h, se obtienen 0,905 g (recuperación del 85%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

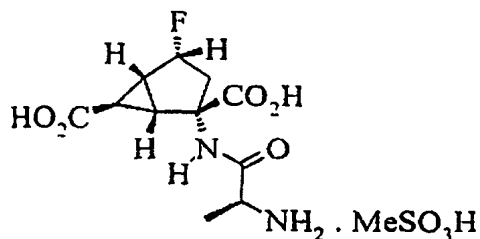
P.f. (DSC) 183°C.

$[\alpha]^{25}_D +33^\circ$ (c 1,06, CH₃OH)

500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 5,58-5,42 (m, 1H), 3,92 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 14, 8,0 Hz), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 21,0 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 1,52 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 1,51-1,42 (m, 1H); 125 MHz ¹³C RMN (CD₃OD) δ 173,74, 173,62, 170,00, 93,48 y 92,04 (división C-F), 63,95 y 63,92 (división C-F), 48,80, 36,89 y 36,70 (división C-F), 32,97 y 32,91 (división C-F), 30,05 y 29,87 (división C-F), 19,37, 16,28; FTIR (DRIFT) 3430 (w), 3016 (s), 1721 (s), 1662 (s), 1496 (s), 1190 (m), 1024 (m), 637 (w) cm⁻¹.

Ejemplo 4

Mesilato del ácido 1S,2R,4S,5S,6S-(2'S-2'-aminopropionil)amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



Una suspensión del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-4-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (1,87 g
 5 corregido, 4,98 mmol) en 16,8 ml de acetona se deja en agitación a 50°C durante 15 minutos. La solución turbia se filtra para clarificar la solución seguido de aclarado con acetona (3 x 1,25 ml). El filtrado transparente se diluye con 0,935 ml de agua, se pone en
 10 un baño de calentamiento a 50°C y se trata gota a gota con 0,647 ml (9,97 mmol) de ácido metanosulfónico (se observada desprendimiento de gas). Después de 25 minutos se produce una suspensión blanca. Después de agitar durante un total de 2 horas, se añaden 35,5 ml
 15 más de acetona durante 5-10 minutos. El calor se retira y la suspensión se deja enfriar gradualmente a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de filtración, lavado con acetona (2 x 8 ml) y secado al vacío a 45°C durante 14 horas, dando 1,77 g (95%) del
 20 compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido. Una muestra de esta material se recrystaliza como se indica a continuación: Se disuelven 1,65 g en 1,16 ml de agua y 4,95 ml de acetona con calentamiento a 50°C, seguido de dilución con 1,65 ml más de acetona y
 25 sembrado. Se retira la fuente de calor y la mezcla se deja enfriar gradualmente a temperatura ambiente. Se añade simultáneamente acetona (26,4 ml) durante 40 minutos. La suspensión resultante se deja en agitación durante 3 horas más. Después de filtrar, se lava con
 30 acetona (2 x 6 ml) y se seca al vacío a 45°C durante 6

h y a temperatura ambiente durante 60 horas, obteniéndose 1,59 g (recuperación del 96%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco:

p.f. (DSC) 206°C.

5 $[\alpha]^{25}_D +30^\circ$ (c 1,05, CH₃OH).

500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 5,58-5,42 (m, 1H), 3,92 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 14, 8,0 Hz), 2,70 (s, 3H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,10 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 1,52 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 10 1,51-1,42 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,10 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 1,52 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 1,51-1,42 (m, 1H), ; 125 MHz ¹³C RMN (CD₃OD) δ 173,73, 173,61, 170,02, 93,50 y 92,05 (división C-F), 63,91, 48,79, 38,30 y 36,70 (división C-F), 32,97 y 32,91 (división C-F), 30,02 y 15 29,84 (división C-F), 19,37, 16,26.

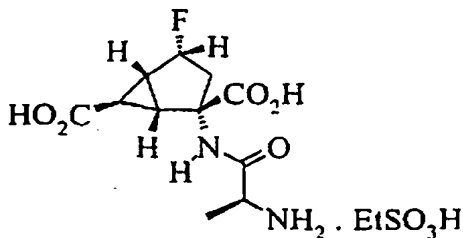
FTIR (DRIFT) 3472 (w), 1717 (s), 1691 (s), 1557 (m), 1220 (s), 1019 (m), 781 (m), 563 (m) cm⁻¹.

Análisis calculado para C₁₂H₁₉DN₂O₈S: C, 38,92; H, 5,17; N, 7,56. Encontrado: C, 38,96; H, 4,97; N, 7,51.

20

Ejemplo 5

Esilato del ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-(2'S-2'-aminopropionil)amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



25 Una suspensión de ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-[2'S-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (0,2 g, 0,534 mmol) en 8 ml de acetona se deja en agitación a 50°C durante 5 minutos. La solución turbia se filtra

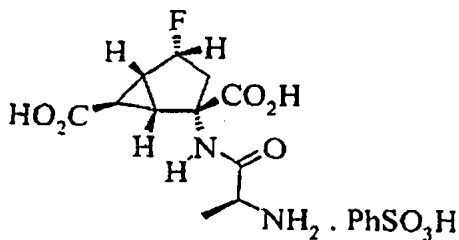
para clarificar la solución seguido de aclarado con acetona (1 x 0,4 ml). El filtrado transparente se diluye con 0,1 ml de agua, se pone en un baño de calentamiento a 50°C y se trata gota a gota con 0,124 ml (1,07 mmol) de ácido etanosulfónico (se observa desprendimiento de gas). Después de 90 minutos se produce una suspensión blanca. Se retira la fuente de calor y la suspensión se deja enfriar gradualmente a temperatura ambiente durante 1 hora seguido de agitación durante 2 horas más. La filtración, el lavado con acetona (2 x 1 ml) y el secado al vacío a 45°C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 60 horas producen 0,173 g (84%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

p.f. (DSC) 210°C (descomp.).

500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) δ 5,58-5,42 (m, 1H), 3,92 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 2,96 (dd, 1H, $J = 14, 8,0$ Hz), 2,80 (q, 2H, 7,3 Hz), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,09 (t, 1H, $J = 3,0$ Hz), 1,52 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

Ejemplo 6

Besilato del ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-(2'S-2'-aminopropionil)amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



25

Una suspensión de ácido 1S,2R,4S,5S,6S-2-[2'S-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]-2,6-dicarboxílico (0,402 g, 1,07 mmol) en 3,6 ml de acetona se deja en agitación a 50°C

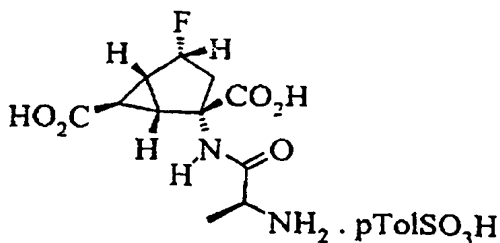
durante 10 minutos. La solución turbia se trata con una cucharilla de celite y se filtra para clarificar la solución seguido de aclarado con acetona (2 x 0,4 ml). La solución transparente se pone en un baño de calentamiento a 50°C y se trata con 226 mg (90%, 1,29 mmol) de ácido bencenosulfónico como una solución en 0,113 ml de agua seguido de un aclarado con 0,4 ml de acetona (se observa desprendimiento de gas). Después de agitar a reflujo suave durante 4 horas, se retira la fuente de calor y la reacción se trata con 8 ml de acetona durante 10 minutos seguido de sembrado. Después de 1 hora, se forma una solución que se diluye con 3,2 ml de acetona seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15,5 horas. La filtración, el lavado con acetona (2 x 10 ml) y el secado al vacío a 45°C durante 24 h proporciona 313 mg (62% corregido para acetona al 10% en peso) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

p.f. (DSC) 132°C.

500 MHz ^1H RMN (CD_3OD) 7,86-7,80 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 3H), 5,58-5,42 (m, 1H), 3,92 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz), 2,96 (dd, 1H, $J = 14, 8,0$ Hz), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,09 (t, 1H, $J = 3,0$ Hz), 1,52 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,51-1,40 (m, 1H).

Ejemplo 7

Tosilato del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



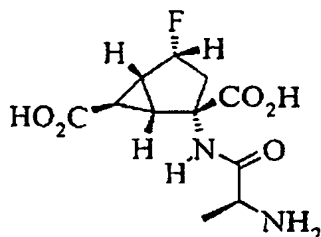
Una suspensión de ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-[2'*S*-2'-(terc-butoxicarbonilamino)propionil]amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (1,04 g corregido, 2,78 mmol) en 9,36 ml de acetona se deja en
 5 agitación a 50°C durante 15 minutos. La solución turbia se trata con una cucharilla de celite y se filtra para clarificar la solución, seguido de aclarado con acetona (1 x 2,08 ml y después 1 x 1,04 ml). El filtrado transparente se pone en un baño de calentamiento a 50°C
 10 y se trata con 634 mg (3,33 mmol) de ácido p-toluenosulfónico monohidrato como una solución en 0,317 ml de agua, seguido de un aclarado con 0,317 ml de acetona (se observa desprendimiento de gas). Después de agitar a reflujo suave durante 4 horas, la reacción se
 15 retira del baño de calentamiento y se trata con 10,4 ml de acetona durante 10 minutos. La solución incolora transparente se siembra y se observa la formación de un precipitado durante 30 minutos, después de lo cual se introducen 10,4 ml más de acetona durante 20 minutos.
 20 La suspensión se deja en agitación durante 4 horas más seguido de filtración, lavado con acetona (2 x 10 ml) y secado al vacío a 45°C durante 14 horas, proporcionando 995 mg (75% corregido para 3% en peso de acetona) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

25 p.f. (DSC) 155°C

500 MHz ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,70 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,58-5,42 (m, 1H), 3,92 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 14, 8,0 Hz), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (t, 1H, J = 3,0 Hz),
 30 1,52 (d, 3H), J = 7,5 Hz), 1,51-1,40 (m, 1H).

Ejemplo 8

Ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

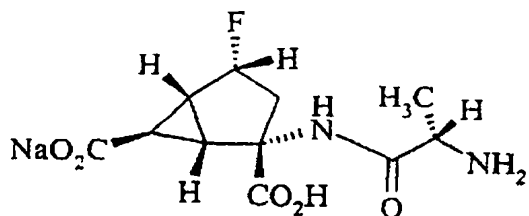


A una solución de mesilato del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-4-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (0,5 g, 1,35 mmol) en 1 ml de agua a 50°C se le añaden 5 ml de etanol 3 A seguido, después de unos cuantos minutos, de 0,27 ml (1,35 ml) de hidróxido sódico acuoso 5 N. Se retira la fuente de calor y la solución incolora transparente se diluye con 2,5 ml de etanol, se siembra y se diluye con adicionalmente con 7,5 ml de etanol durante 30 minutos. La suspensión resultante se deja en agitación, enfriando posteriormente a temperatura ambiente durante 1 h y posteriormente a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se enfría y se lava con etanol (1 x 10 ml) seguido de secado al vacío a 45 °C durante 18,5 horas, produciendo 0,301 g (rendimiento del 78% corregido para 1,6% en peso de metanosulfonato sódico y 3% en peso de etanol), del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

500 MHz ¹H RMN (D₂O) δ 5,45-5,30 (m, 1H), 3,88 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 2,58 (dd, 1H, J = 14, 8,0 Hz), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 1,92 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 1,36 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,41-1,32 (m, 1H); 125 MHz ¹³C RMN (D₂O) δ 177,46, 176,92, 170,42, 94,56 y 93,19 (división C-F), 65,36, 49,01, 36,75 y 36,57 (división C-F), 33,61 y 35,55 (división C-F), 30,54 y 30,36 (división C-F), 20,27, 16,67.

Ejemplo 9

Sal monosódica del ácido 1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



5 A una solución de mesilato del ácido
1*S*,2*R*,4*S*,5*S*,6*S*-2-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-4-
fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6.-dicarboxílico (70 mg,
0,19 mmol) en 420 µl de metanol a 60°C se le añade una
solución caliente de acetato sódico (46,5 mg, 0,57
10 mmol) en 470 µl de metanol con un aclarado de 230 µl de
metanol. La solución se vuelve turbia después de un par
de minutos. Se retira la fuente calor. La solución
turbia resultante se diluye con 280 µl de metanol
seguido de sembrado para favorecer la cristalización.
15 La suspensión resultante se enfría lentamente a
temperatura ambiente durante 1 hora y se agita durante
2 horas a temperatura ambiente. El producto se aísla
por filtración, se lava con metanol (2 x 280 µl) y se
seca al vacío a 45°C durante 15 horas, produciendo 52,5
20 mg (rendimiento del 91% corregido para 2,3% en peso de
metanosulfonato sódico y 0,2% en peso de metanol) del
compuesto del título en forma de un sólido blanco.

500 MHz ¹H RMN (D₂O) δ 5,44-5,29 (m, 1H), 3,89 (q,
1H, J = 7,0 Hz), 2,65 (s, 3H), 2,56 (dd, 1H, J = 14,
25 8,0 Hz), 2,16-2,13 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,74 (t,
1H, J = 3,1 Hz), 1,38 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,36-1,28
(m, 1H); 125 MHz ¹³C RMN (D₂O) δ 180,00, 178,72, 170,13,
95,40 y 93,99 (división C-F), 64,97, 49,06, 37,25 y

37,07 (división C-F), 33,01 y 32,94 (división C-F), 29,64 y 29,46 (división C-F), 22,48, 16,68.

Los compuestos profármacos de la presente invención pueden evaluarse frente al compuesto parental correspondiente por medio de diversos ensayos de absorción celular. Estos ensayos pueden proporcionar datos comparativos para permitir que un especialista habitual en la técnica identifique compuestos que ya se han absorbido en la célula para proporcionar una exposición superior. Dos de tales ensayos incluyen el Ensayo de Absorción de Gly-Sar y el Ensayo Caco-2, descritos más adelante.

Ensayo de Absorción de Gly-Sar

Se ha descubierto que algunos fármacos peptidomiméticos administrados por vía oral se absorben a través del sistema del transporte de péptidos intestinal. Yang y col., Pharm. Res. 16(9) (1999). En particular, se ha estudiado el transportador de péptidos intestinal hPepT1 para evaluar su expresión de inhibición de la absorción de peptidilo y su nivel correspondiente de reconocimiento dentro de una célula. Meredith y col., Eur. J. Biochem. 267, 3723-3728 (2000). Además, se ha pretendido caracterizar el mecanismo de absorción intestinal de aminoácidos en el transportador hPepT1 como estrategia eficaz para identificar absorciones de fármacos orales mejoradas. Han, y col., Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem) 40(1): 259-260 (1999); Sawada, y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 291(2): 705-709 (1999).

La Patente de Estados Unidos No. 5.849.525 describe procedimientos que podrían usarse para medir el nivel de afinidad de compuestos de la presente invención con el transportador hPepT1.

Por ejemplo, podrían usarse Células de Ovario de Hámster Chino (CHO) transfectadas de forma estable que sobreexpresan el transportador hPepT1 para ensayar los compuestos de la presente invención. Las células CHO se controlarían con respecto a la absorción de Gly-Sar, de manera que cuando se absorbe en presencia de los compuestos profármacos de la presente invención en cantidades mayores que cuando la célula carece de los compuestos profármacos de la presente invención, es indicativo de una actividad agonista; y cuando la absorción de los compuestos profármacos de la presente invención es menor que la absorción en ausencia de los compuestos profármacos de la presente invención, es indicativo de una actividad inhibidora.

15 Ensayo Caco-2

Otro procedimiento particular para medir la absorción de compuestos de la presente invención en las células es estudiar el vehículo de transporte de péptidos de la línea de células de intestino humano Caco-2. Se someten a varios pases células de adenocarcinoma humano (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Rye, NY, y/o ATCC, Rockville, MD) en medio Eagle Modificado de Dulbecco que contiene un 10% de suero de ternero fetal y un 1% de solución de aminoácidos no esenciales en medio esencial mínimo sin la adición de piruvato sódico ni antibióticos. Estas células carecían de micoplasma y se usaron con un número de pases entre 28 y 40. Para medir el flujo, se cultivan entre 5 y 10 x 10⁴ células en placas de múltiples pocillos recubiertas con colágeno durante 13-18 días y el medio se reemplaza cada dos o tres días.

La absorción del fármaco se mide a 37°C usando un compuesto de ensayo empleando una técnica de bandeja de agrupamiento (véase Gazzola y col., Anal. Biochem. 115, 386-74 (1981)). El tampón de flujo es solución salina

equilibrada de Earle sin bicarbonato de contiene Mes 25 mM valorado a pH 6,0 con KOH, y cloruro de colina en lugar de cloruro sódico. La osmolalidad del tampón de flujo se ajusta a 300 ± 5 mosmol/kg con cloruro de colina. Como marcador se usa [^3H]Inulina para el fluido extracelular, que se adhiere a las células durante el procedimiento del lavado para estimar el tiempo 0 para determinar la velocidad de absorción. Se preparan diariamente soluciones recientes de los compuestos de ensayo y dipéptidos. Al final del experimento, las células se lisan en agua y los compuestos pueden detectarse en los lisados celulares usando LC/MS/MS. Las proteínas se miden por el procedimiento descrito en Smith y col., Anal. Biochem. 150, 76-85 (1985).

La absorción se mide durante 40 minutos. Los porcentajes de absorción inicial se calculan en la región lineal de la regresión a lo largo del tiempo y el tiempo cero se estima como se ha descrito anteriormente usando regresión lineal. El porcentaje de inhibición se calcula basándose en la velocidad de absorción de control medida en ausencia de un dipéptido. Como ejemplos de este ensayo Caco-2, véase Dantzig & Bergin, Biochim, Biophys. Acta 1027, 211-17 (1990).

Exposición In Vivo Medida por Concentración en Plasma de Rata

Para estudiar la exposición in vivo de compuestos de Fórmula II después de la dosificación oral de compuestos de Fórmula I en comparación con compuestos de Fórmula II, se realizan estudios que miden las concentraciones en plasma del compuesto respectivo de Fórmula II en ratas. Se obtienen 344 ratas Fischer macho maduras (190-270 g) de Harlan Sprague-Dawley, Cumberland, IN USA, y se aclimatan en el alojamiento de estudio durante 3 días. En el día 4, los compuestos de

ensayo se disuelven en agua tamponada (1 mg/ml = compuesto de ensayo/fosfato diácido potásico 20 mM, pH=2) y se administran por vía oral como una sola dosis de 5 mg/kg. Se recogen muestras de sangre a través del seno orbital o punción cardíaca (último punto de tiempo) después de 0,5 y 1 hora o, como alternativa, después de 1 y 3 horas. Las muestras de plasma se almacenan a -20°C en presencia de fluoruro de fenilmetilsulfonilo, un inhibidor de proteasa, antes del análisis. Las muestras de plasma y los compuestos de patrón interno se pretratan por extracción en fase sólida (soporte SAX, metanol/agua/ácido acético diluido).

Como se muestra en las Tablas 1A y 1B mostradas a continuación, las concentraciones en plasma (ng/ml) del compuesto respectivo de Fórmula II para cada compuesto de ensayo se determinan por LC/MS/MS y se presentan como una suma de las concentraciones a los puntos de tiempo de 0,5 y 1 hora o, como alternativa, de 1 y 3 horas.

<u>Tabla 1A</u> Ensayo de Exposición In Vivo	
Compuesto	Exposición en Rata (ng/ml de ácido 1R,4S,5S,6S-4-amino-2- sufonilbiciclo- [3.1.0]hexano-4,6- dicarboxílico)
Ejemplo 1	2251 ng/ml (después de 10 mg/kg p.o.)
Forma no profármaco del Ejemplo 1	1521 ng/ml (después de 5 mg/kg p.o.) 3981 ng/ml (después de 10 mg/kg p.o.)

<u>Tabla 1B</u> Ensayo de Exposición In Vivo	
Compuesto	Exposición en Rata (ng/ml de ácido 1S,2R,4S,5S, 6S-2-amino-4- fluorobiciclo[3.1.0]hexano- 2,6-dicarboxílico)
Ejemplo 3	5271 ng/ml (después de 5 mg/kg p.o.)
Forma no profármaco del Ejemplo 3	1162 ng/ml (después de 5 mg/kg p.o.) 1342 ng/ml (después de 10 mg/kg p.o.)

5 Como se ha mostrado anteriormente en las Tablas 1A y 1B, cuando se administran por vía a oral a ratas, los compuestos de la presente invención presentan un aumento significativo de la concentración en plasma del

compuesto parental en comparación con el propio compuesto parental. Esto demuestra que los compuestos de la presente invención se convierten en los compuestos parentales, compuestos de Fórmula II, in vivo.

Los compuestos de la presente invención preferiblemente se formulan antes de la administración. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por un especialista habitual en la técnica. Para fabricar las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo normalmente se mezclará con un vehículo, se diluirá por un vehículo o se encerrará dentro de un vehículo, y puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso de compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metil

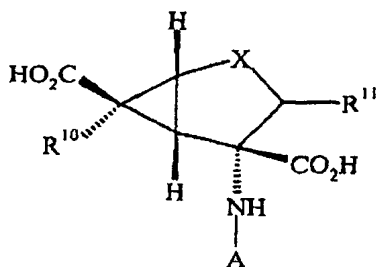
celulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones además pueden incluir agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar la liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones preferiblemente se formulan en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg de ingrediente activo. Como se usa en este documento, la expresión "ingrediente activo" se refiere a un compuesto incluido dentro del alcance de Fórmula I.

El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosis unitaria para los seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



(I)

5 en la que

A es (Q)_p-;

Q se selecciona independientemente, cada vez,
entre el grupo amino acilo;

p es un número entero de 1 a 10;

10 X es O, S, SO, SO₂ o CR³R⁴;

R³ es fluoro, X'OR⁵, SO₃H, tetrazol-5-ilo, CN,
PO₃R⁶, hidroxilo o NO₂, y R⁴ es hidrógeno; o cada uno de
R³ y R⁴ representa fluoro; o R³ y R⁴ conjuntamente
representan =O, =NOR⁷, o =CR⁸R⁹; o uno de R³ o R⁴
15 representa amino y el otro representa carboxilo; o R³
representa N₃, (CH₂)_mCOOR^{5a}, (CH₂)_mPO₃R^{6a}, NHCONHR^{5b} o
NHSO₂R^{5c}, y R⁴ representa hidrógeno; o R³ y R⁴
conjuntamente representan =CHCOOR^{5b}, =CHPO₃R^{6a}, o =CHCN;

X' representa un enlace, CH₂ o CO;

20 m es un número entero de 1 a 3;

R⁵, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente
un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo (C1-6)
opcionalmente sustituido; un grupo alquenoilo (C2-6)
opcionalmente sustituido; un grupo alquinilo (C2-6)
25 opcionalmente sustituido; un grupo aromático
opcionalmente sustituido; un grupo heteroaromático
opcionalmente sustituido; un grupo carbocíclico no
aromático; un grupo heterocíclico no aromático; un

grupo carbocíclico monocíclico no aromático condensado con uno o dos grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos; o un grupo heterocíclico monocíclico no aromático condensado con uno o dos grupos aromáticos o heteroaromáticos monocíclicos;

R^6 y R^{6a} representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo (C1-6);

R^{10} es hidrógeno o fluoro; y

R^{11} es hidrógeno, fluoro o hidroxilo;

con la condición de que el compuesto no sea uno en el que X es CR^3R^4 , siendo R^3 fluoro y siendo R^4 hidrógeno, p es 1, y Q es L-alanilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es 1.

3. Un compuesto o sal de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que X es SO_2 .

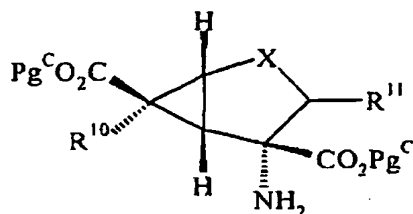
4. Un compuesto o sal de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que X es CR^3R^4 , siendo R^3 fluoro y siendo R^4 hidrógeno.

5. Un compuesto o sal de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en el que X es CR^3R^4 , siendo R^3 hidroxilo y siendo R^4 hidrógeno.

6. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I que es una sal de adición de ácido obtenida con un ácido que proporciona un anión farmacéuticamente aceptable; una sal de adición de base obtenido con una base que proporciona un anión farmacéuticamente aceptable para un compuesto que

contiene un resto ácido; o un compuesto bipolar c que consta de grupos con cargas opuestas.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
 5 en el que
 A es (Q)_p-;
 Q es L-alanilo;
 p es 1;
 X es SO₂ o CR³R⁴;
 10 R³ es fluoro y R⁴ es hidrógeno;
 R¹⁰ es hidrógeno; y
 R¹¹ es hidrógeno;
 o la sal clorhidrato, la sal tosilato, la sal
 mesilato, la sal esilato, la sal besilato o la sal
 15 monosódica del mismo.
8. La sal farmacéuticamente aceptable de las
 reivindicaciones 1 ó 7 que es clorhidrato del ácido
 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-(2'*S*-2'-aminopropionil)amino-2-
 20 sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico o
 tosilato del ácido 1*S*,2*S*,5*R*,6*S*-4-(2'*S*-2'-
 aminopropionil)amino-2-sulfonilbiciclo[3.1.0]hexano-
 2,6-dicarboxílico.
9. La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto
 25 de Fórmula I que es ácido 1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*R*-4-acetiloxi-2-
 (2'*S*-aminopropionil)aminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-
 dicarboxílico.
10. Un procedimiento para preparar un compuesto de
 30 Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que
 comprender acilar un compuesto de fórmula (ii)



(ii)

con un amino acilo correspondiente de Fórmula III



en la que p_g^N es un grupo protector de nitrógeno y
5 A es como se ha definido anteriormente;

después de lo cual, para cualquiera de los
procedimientos anteriores, cuando un grupo funcional
está protegido usando un grupo protector, se elimina el
grupo protector;

10 después de lo cual, para cualquiera de los
procedimientos anteriores, cuando se requiere una sal
farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula
I, se hace reaccionar la forma básica de tal compuesto
de Fórmula I con un ácido que produzca un contraión
15 farmacéuticamente aceptable; o, para un compuesto de
Fórmula I que lleva un resto ácido, se hace reaccionar
la forma ácida de tal compuesto de Fórmula I con una
base que produzca un catión farmacéuticamente
aceptable; o, para un compuesto bipolar de Fórmula I,
20 se neutraliza la forma de sal de adición de ácidos de
tal compuesto de Fórmula I; o por cualquier otro
procedimiento convencional.

11. Un procedimiento para afectar a los receptores
25 metabotrópicos de glutamato asociados a AMPc en un
paciente, que comprende administrar a un paciente que
requiere la modulación de la neurotransmisión de
aminoácidos excitadores una cantidad farmacéuticamente
eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

12. Un procedimiento de administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II, que comprende administrar a un paciente que requiere la modulación de la neurotransmisión de aminoácidos excitadores una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
13. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno neurológico en un paciente, que comprende administrar al paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicho trastorno neurológico es déficits cerebrales que se producen después de un bypass cardíaco y de injertos; isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; traumatismo craneal; enfermedad de Alzheimer; Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; demencia inducida por el SIDA; hipoxia perinatal; lesiones neuronales producidas por hipoglucemias; lesiones oculares y retinopatía; trastornos cognitivos; y Parkinson idiopático e inducido por fármacos; espasmos musculares; migrañas; incontinencia urinaria; tolerancia, adicción y síndrome de abstinencia de drogas; síntomas que se producen cuando se deja de fumar; emesis; edema cerebral; dolor crónico; trastornos del sueño; convulsiones; síndrome de Tourette; trastorno de déficit de atención; y discinesia tardía.
15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que dicho trastorno neurológico es tolerancia, adicción y síndrome de abstinencia de drogas; o los síntomas que

se producen cuando se deja de fumar.

5 16. Un procedimiento para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente, que comprende administrar al paciente en necesidad de tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

10 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicho trastorno psiquiátrico es esquizofrenia, ansiedad y trastornos relacionados, depresión, trastorno bipolar, psicosis y trastornos obsesivo-compulsivos.

15 18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicho trastorno psiquiátrico es la ansiedad y trastornos relacionados.

20 19. Una formulación farmacéutica que comprende, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN

5 Esta invención se refiere a profármacos de aminoácidos excitadores sintéticos y a procedimientos para su preparación. La invención se refiere además a procedimientos de uso y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos para el tratamiento de trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos.